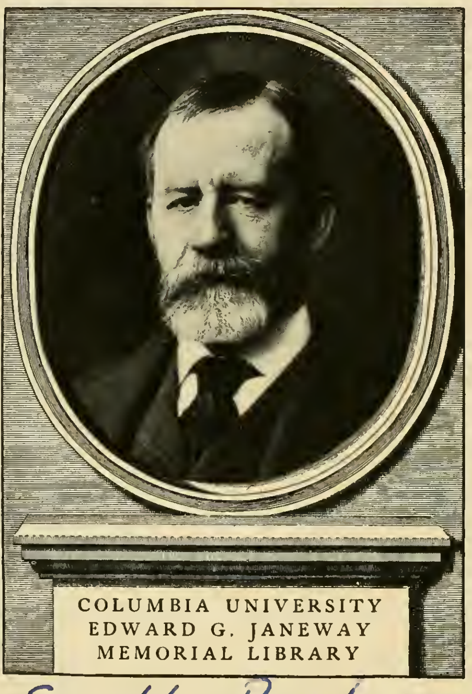

COLUMBIA UNIVERSITY
EDWARD G. JANEWAY
MEMORIAL LIBRARY



Beiträge

zur

pathologischen Anatomie

und zur

allgemeinen Pathologie.

Herausgegeben

von

Professor Dr. **Baumgarten** in Tübingen, Prof. Dr. **Bendz** in Lund, Prof. Dr. **Birch-Hirschfeld** in Leipzig, Prof. Dr. **Bizzozero** in Turin, Prof. Dr. **Bollinger** in München, Prof. Dr. **Bostroem** in Giessen, Prof. Dr. **Chiari** in Prag, Prof. Dr. **Eppinger** in Graz, Prof. Dr. **Foà** in Turin, Prof. Dr. **C. Golgi** in Pavia, Prof. Dr. **Griffini** in Genua, Prof. Dr. **Hauser** in Erlangen, Prof. Dr. **Heiberg** in Christiania, Prof. Dr. **Homén** in Helsingfors, Prof. Dr. **v. Kahlden** in Freiburg i. Br., Prof. Dr. **Löwit** in Innsbruck, Prof. Dr. **Lustig** in Florenz, Prof. Dr. **Marchand** in Marburg, Prof. Dr. **Martinotti** in Bologna, Prof. Dr. **Münch** in Kiew, Prof. Dr. **Nauwerck** in Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **Neumann** in Königsberg i. Pr., Prof. Dr. **Podwyssozki** in Kiew, Prof. Dr. **Ribbert** in Zürich, Prof. Dr. **Schottelius** in Freiburg i. Br., Dr. **Schmorl** in Dresden. Prof. Dr. **Siegenbeek van Heukelom** in Leiden, Prof. Dr. **Spronck** in Utrecht, Prof. Dr. **Stilling** in Lausanne, Prof. Dr. **Stockvis** in Amsterdam, Prof. Dr. **Taruffi** in Bologna, Prof. Dr. **Thoma** in Magdeburg-Sudenburg, Prof. Dr. **Tizzoni** in Bologna, Prof. Dr. **Weichselbaum** in Wien, Prof. Dr. **Ziegler** in Freiburg i. Br.

redigirt von

Dr. E. Ziegler,

Professor der patholog. Anatomie und der allgem. Pathologie in Freiburg i. Br.

Erstes Supplementheft.

Inhalt: Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms von Dr. **Giuseppe Pianese**, Assistent am Institut für path. Anatomie an der Universität Neapel. Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. med. **R. Teuscher**, Jena.

Mit 8 lithographischen Tafeln.



Jena.

Verlag von Gustav Fischer.

1896.

Beitrag

zur

Histologie und Aetiologie

des

Carcinoms.

Histologische und experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. Giuseppe Pianese,

Assistent am Institut für pathologische Anatomie an der Universität Neapel.
(Direktor Prof. O. von Schrön).

Aus dem Italienischen übersetzt

von

Dr. med. R. Teuscher,
Jena.

I/II.

Histologische Untersuchungen.

Mit 8 lithographischen Tafeln.

Erstes Supplementheft der Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, herausgegeben von Professor Dr. E. Ziegler, Freiburg i. B.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1896.

Seinem Lehrer

Otto von Schrön

aus Dankbarkeit.

Der Verfasser.

Neapel, im Mai 1895.

ein Coccus sei die Ursache des Krebses. Aber bald wurde nachgewiesen, dafs die Schizomyzeten nichts mit dem Krebse zu thun haben! Dann glaubte man, nicht ein Schizomyzet, sondern ein Histozoon müsse die Ursache des Krebses sein, und sogleich machten sich die Autoren an seine Verfolgung; aber mit solcher Begeisterung, dafs nicht einem, sondern mehreren der Fund gelang: fast jeder fand den seinen. Dieser aufserordentliche, schnelle, leichte Reichtum an Funden liefs einigen Zweifel über ihren Wert entstehen: so erhob sich ein harter Kampf zwischen Gönnern und Gegnern der Histozoen als Ursache des Krebses. Und man kann den Kampf noch nicht für beendet erklären: nicht ein Schizomyzet nicht ein Histozoon, sondern ein Blastomyzet ist die Ursache des Krebses!

Wenn es jedoch wahr ist, dafs im Lager der Verteidiger der parasitischen Natur des Krebses wenig Eintracht herrscht, so ist es nicht weniger gewifs, dafs starke Zwietracht das gegnerische Lager erschüttert, und in der That: zu wie vielen verschiedenen Degenerationsprozessen, zu wie vielerlei Elementen haben die Gegner ihre Zuflucht genommen, um eine einzige von den Formen der angeblichen Parasiten zu erklären, und zwar die möglichste, die vom Typus Thoma-Sjoebring. Man hat die fettige Degeneration angeführt (Malassez etc.), die colloide (Török etc), die hyaline (Unna etc.), die körnige (Kiener etc.), die Schleimmetamorphose (Hlava und Obrzut), die Keratinisation (Petersen etc.), und ferner die Leukozyten- und Cruorizytendegeneration (Claessen, Hlava, Obrzut), die Degeneration von Kernen vielkerniger Zellen (Cornil, Kiener), die Degeneration endogener Formationen (Virchow, Steven etc.), abortive karyokinetische Formen mit spezieller Degeneration (Hansemann etc.), die gewöhnliche oder funktionelle Chromatolyse, oder die von Leukozyten, oder von mitotischen Formen herrührende. (D' Anna.)

Sicher ist diese Meinungsverschiedenheit wenig tröstlich, doch vollkommen erklärlich, einerseits durch die geringe oder keine Kenntnis, welche wir, wenigstens bis jetzt, über die Entstehung der Degenerationsprozesse besitzen, von denen wir höchstens die gröbsten, und auch diese nur oberflächlich kennen, und anderseits durch die ungenügenden Mittel, über die wir für jetzt verfügen, um die oben erwähnten Prozesse deutlich zu unterscheiden und klar zu stellen, wenigstens so viel wir sie kennen.

Aus diesem Grunde haben die Beobachter viel mehr Schwierigkeit gefunden, gewisse seltsame in den Carcinomen so häufige histologische Formen auf einen der gewöhnlichen Degenerationsvorgänge zurückzuführen, als sie für Parasiten zu erklären: so ist es geschehen, dafs aus jeder seltsamen histologischen Form ein noch seltsamerer Parasit entstanden ist.

Wenn die Anhänger des Krebsparasitismus keinen anderen Nutzen gestiftet hätten, als den, den Histologen ihre Unkenntnis dem gröfsten Teile der Veränderungen gegenüber, welche die Zellen infolge von Reizung betreffen können, zu beweisen und sie zu deren Aufsuchung mit wissenschaftlicher Ordnung und Methode anzutreiben, so hätten sie schon viel gethan.

„Es ist Zeit," — schrieb kürzlich Steinhaus — „diese Arbeit über den Krebs mit mehr Ruhe und Kritik wieder anzufangen, ohne die wissenschaftliche Methode zu vernachlässigen, denn die Hauptursache der bis jetzt begangenen Irrtümer beruht eben auf der Vernachlässigung der wissenschaftlichen Methode."

Dies habe ich mit diesen meinen Untersuchungen zu thun versucht, ohne den Anspruch zu erheben, dafs es mir überall gelungen sei. Eines jedoch habe ich zu erklären: dafs ich mich nämlich weniger bemüht habe, um jeden Preis alle seltsamen Formen, welche beim Krebs vorkommen, zu erklären, als ich dafür gesorgt habe, sie alle zu beschreiben und abzubilden. Denn ich glaube, zur Beschleunigung der Lösung dieser so verwickelten Frage, wie die Aetiologie des Krebses, könnte die genaue Beschreibung der Thatsachen nützlicher sein, als deren hypothetische Erklärung.

Ich halte es auch nicht für unnütz, zu bemerken, dafs ich diesen Untersuchungen andere vorausgeschickt hatte, denn da ich entschlossen war, sie zu unternehmen, hielt ich es für notwendig, um mögliche Ursachen von Irrtümern zu vermeiden, zuerst die Phasen zu studieren, die ein anderer, seiner Biologie nach wohlbekannter Parasit in den Geweben durchläuft und die Läsionen, welche er darin hervorbringt. Da nun unter den von den Autoren als Krebsparasiten beschriebenen Formen die am meisten umstrittenen die sind, welche gewissen Phasen der Sporozoen, besonders der Coccidien ähneln, so glaubte ich, das Studium des Coccidium oviforme in der Kaninchenleber würde meinem Zwecke am besten entsprechen. Diese Studie beabsichtige ich bald zu veröffentlichen, und aus ihr habe ich für diese Untersuchungen über den Krebs

den gröfsten Teil der Abbildungen entnommen, welche die Tafel VIII ausmachen.

Noch andere Untersuchungen mufste ich neuerlich unternehmen; da die Möglichkeit ausgesprochen wurde, die Sjöbringschen Körper seien nicht Coccidien, sondern Blastomyzeten, hielt ich es für meine Pflicht, nach den bei den Krebskörpern gebrauchten Methoden die Blastomyzeten zu studieren, und besonders die, welche sich auf Orangen und Limonen entwickeln, da sie nach Sanfelice im stande sind, bei Hunden echte krebsige Neubildungen zu erzeugen.

Wie viele Ungewifsheiten, wie viele Zweifel haben mich während dieser langen Zeit der Untersuchung bedrängt, wie viele Male habe ich meine Ansicht geändert!

Die Hypothese über die parasitische Natur jener seltsamen Produktionen, welche man im Carcinom antrifft, stand im Anfang meiner Untersuchungen und bei den ersten Präparaten, welche ich nach den Methoden der anderen Autoren erhalten hatte bei mir fast bis zur Gewifsheit fest, aber in der Folge, als ich neue Härtungs- und Färbungsmethoden erdacht hatte, verlor sie nach und nach so sehr an Wert, dafs sie jetzt, am Ende der Arbeit, für mich keinen mehr hat. Ich gebe zu, dafs die parasitische Natur des Krebses eine glänzende, bis zu einem gewissen Punkte gerechtfertigte Hypothese ist; aber alle bis jetzt beim Carcinom als Parasiten beschriebenen Formen lassen sich leicht als spezielle Zellalterationen erklären.

Einteilung der Arbeit.

Ich werde die Arbeit in drei Teile teilen: im ersten werde ich den gegenwärtigen Stand der Frage über die Pathogenese des Krebses auseinandersetzen und kurz über die Theorie des Blastems, über die lokalistische und die antagonistische, ausführlicher über die diathesische, die histologische und die parasitäre Ansicht handeln. Ich werde sie alle einzeln besprechen, mit Ausnahme der letzten, auf welche ich im dritten Teile werde zurückkommen müssen.

Im zweiten Teile werde ich meine Untersuchungsmethoden und meine histologischen Studien beschreiben, welche mich zu der Überzeugung geführt haben, dass alle die verschiedenen, von den einzelnen Autoren bis jetzt beschriebenen Krebsparasiten nichts anderes sind, als besondere Alterationen der Krebszellen.

Im dritten Teile endlich werde ich die Experimentaluntersuchungen beschreiben, d. h. die Resultate der Einimpfungen von Krebsstückchen in Tiere, sowie die vorzüglich an Hunden durch Inokulation von Zellstückchen eines aus einem Colloid-Carcinom des Peritonäums und aus einem Mammaskirrhus entnommenen, auf einem besonderen Nährboden kultivirten Blastomyzeten erlangten.

In diesem Teile werde ich die Parasitentheorie des Krebses besprechen und die Schlussfolgerungen der ganzen Arbeit geben.

Erster Teil.

Der gegenwärtige Zustand der Frage über die Pathogenese des Krebses.

Inhaltsangabe.

1. **Theorie des Blastems.**
2. **Lokalistische Theorie.**
3. **Antagonistische Theorie.**
4. **Diathesische Theorie.**
5. **Histologische Theorie.**
   a) von dem präexistierenden Keime (Durante u. Cohnheim); b) vom arbre histogenique (Bard); c) die gemelläre Theorie (Critzmann).
6. **Parasitentheorie.**
   1. Ist der Krebs ansteckend? Ansteckung von Mensch zu Mensch, Autoinokulationen; Krebsepidemien; Besprechung.
   2. Ist der Krebs überimpfbar? a) Impfungen von Mensch zu Mensch; b) von einer Stelle auf eine andere desselben Individuums; c) vom Menschen auf das Tier; d) von Tier zu Tier von derselben Art; e) oder von verschiedener Art. — Besprechung.
   3. Welcher ist der Parasit des Krebses?
      α) Schizomyzeten. (Scheuerlen und Koubassoff.)
      β) Histozoen: 1. Coccidium von Darier; 2. Coccidium von Albarran; 3. Coccidium von Sjöbring; 3. Gregarina

monocystidea, oder Rhapalocephalus canceromatosus von Korotneff; 5. Amoeba-Sporidium von Pfeiffer in Weimar und Sarcolithus von Adamkiewicz; 6. Hämatozoon von Kahane; 7. Histozoon und Amoeba von Nepveau.

γ) Blastomyzeten: 1. Fuchsinophile Körper von Russell; 2. Canceromycet von Nieſsen; 3. Saccharomyces niger von Maffucci; 4. Blastomyces von Sanfelice.

δ) Die Krebszelle selbst.

Obgleich die Kenntnis des Krebses so alt ist, wie der Mensch, so ist doch die Frage über seine Pathogenese erst im Jahre 1773 zur entschiedenen Diskussion gekommen, als die Akademie zu Lyon einen Konkurs über diesen Gegenstand ausschrieb. Von dieser Zeit an haben wenige Probleme auf den Geist der Forscher soviel Reiz ausgeübt, oder soviel Diskussionen und Arbeiten hervorgebracht, als dieses, besonders in den letzten zehn Jahren.

Aber leider ist die Frage noch nicht beantwortet, und wenn auch heutzutage der beiſsende Pessimismus Leberts (1) nicht gerechtfertigt scheint, welcher voll Miſstrauens schrieb, es sei unnötig, sich den Kopf zu zerbrechen, um zu erklären, „ce que au fond on ne peut pas expliquer," daher die Abhandlungen über den Ursprung des Krebses „rappellent les disputes des theologiens du Moyen-Age, qui écrivaient des volumes in folio sur la question de savoir si les anges parlaient grec ou hebreux?", so bleibt darum in ihrer entmutigenden Einfachheit die Antwort nicht weniger wahr, welche Peyrilhe (2) im Jahre 1773 der Akademie zu Lyon gab „ut cancrum curare, sic eum definire perarduum est."

Aber die Frage ist heutzutage in eine Periode von Untersuchungen eingetreten, welche nach streng wissenschaftlicher Methode ausgeführt werden, so dass man hoffen kann, die endliche Lösung dieses schwierigen Problems werde nicht lange mehr auf sich warten lassen, obgleich man auch jetzt das Gebiet der mehr oder weniger verführerischen, bisweilen ganz seltsamen Hypothesen nicht verläſst. Aber „il serait si important", sagt Velpeau, „de connaître l'étiologie du cancer, qu'on pardonne volontiers à ceux, qui s'en occupent, toutes les suppositions possibles."

Die nacheinander von den Autoren aufgestellten Hypothesen, um die Entstehung des Krebses zu erklären, lassen sich auf folgende zurückführen:

a) Die des Blastems, von Broca,
b) Die lokalistische, von verschiedenen Autoren,
c) Die antagonistische, von Thiersch,
d) Die diathesische, von Verneuil,
e) Die vom präexistierenden Keime, von Cohnheim und Durante.
f) Die Parasitentheorie, von Sjöbring, Foà, Soudakewitsch, etc.

Jede von diesen Theorieen trägt den Eindruck der wissenschaftlichen Epoche, die sie hat entstehen sehen, und ist das Produkt der herrschenden Idee und der wichtigsten Entdeckung ihrer Zeit. So entstand die Theorie des Blastems von Broca kurz nach der Theorie der Zellenbildung von Schleiden und Schwann, und die Parasitentheorie bahnt sich heute den Weg, wo die Bakteriologie und die Parasitologie das Feld beherrschen.

Ich werde das Nötige über die drei ersten Theorieen sagen und mich ein wenig länger bei den 3 letzten aufhalten, bei der diathesischen und der vom präexistierenden Keim und bei der Parasitentheorie, also bei denen, welche jetzt gegeneinander in Waffen stehen und sich den Boden Schritt für Schritt streitig machen.

---

a. **Blastemtheorie.** Broca (3) nahm (1849) an, die Krebszellen bildeten sich durch Niederschlag im Blastem, welches eine amorphe, durch die Gewebe verbreitete Flüssigkeit darstelle, die Schleiden (4) und Schwann (5) als eine germinative Substanz betrachteten, in der die Zellen entständen. Diese Zellen verglichen sie mit Krystallen und sie bildeten sich ebenso, wie Krystalle in dieser Art von Mutterlauge.

Diese Theorie hatte nicht viel Glück; auch liefs sie sich in ihren Hauptzügen nicht durch die von Robin (6) eingeführte Abänderung, seine Substitutionstheorie retten. Wenn nämlich der Krebs oder jede andere Geschwulst entsteht, ist das aus der Verflüssigung der Embryonalzellen hervorgehende Blastem vorhanden, aber im virtuellen Zustande, und dann geht die Substitution der dem Tumor eigenen Elemente für die normalen des Gewebes, in welchem er entspringt, vor sich,

Virchow (7) hatte im Jahre 1859 das von Müller (1838) zuerst angekündigte Gesetz scharf ausgesprochen: „Das einen Tumor bildende Gewebe hat sein Seitenstück in einem ähnlichen Gewebe des Organismus, entweder im Embryonalzustande, oder im Zustande vollkommener Entwickelung.“ Mit seinem Aphorismus: „Omnis cellula e cellula“ hatte er das Gesetz der kontuirlichen Entwickelung geschaffen; der Heteromorphismus, der aus den Krebselementen ein dem Organismus fremdartiges Produkt machte, fiel vollständig.

Besseres Glück, als die Blastemstheorie, hatte

---

b) Die **lokalistische Theorie**, welche den Krebs als eine örtliche Krankheit und das Gewebe, worin er seinen Sitz hat, als eine Struktur betrachtet, welche der eines entzündeten Gewebes ähnlich ist. Diese Theorie stützt sich vorzugsweise auf die wirkliche Thatsache, dafs der Krebs nur selten an mehreren Teilen des Organismus zugleich auftritt, denn gewöhnlich verbreitet er sich von einer Stelle auf eine andere auf wohlbekannten, scharf vorgezeichneten Wegen, und die Verallgemeinerung tritt erst sekundär ein, nämlich wenn das Blut damit infiziert ist. Aber man sieht wohl, diese Theorie ist mangelhaft, sie beantwortet die Frage nicht: aber warum und unter welchem Einflufs entwickelt sich der Krebs gerade an diesem Orte?

---

c) Die **antagonistische Theorie**. Diese sinnreiche Theorie wurde von Thiersch (8) aufgestellt und von vielen pathologischen Anatomen angenommen. Nach Thiersch besteht die erste Ursache der Entstehung des Krebses in dem Antagonismus zwischen Epithel und Bindegewebe. Im Zustande voller Gesundheit besteht zwischen Epithel und Bindegewebe vollkommenes Gleichgewicht, und das eine entwickelt sich nicht zum Nachteile des anderen. Aber im Lauf der Jahre verliert das Bindegewebe viel von seiner Üppigkeit und wird schwächer, während das Epithelialgewebe seine ganze Üppigkeit und Ernährungsthätigkeit bewahrt, daher kommt es, dafs die Epithelien in das Bindegewebe eindringen. Aber diese Theorie stellt nur eine Beobachtungsthatsache auf, nämlich dafs im Alter die Epithelien auf übermäfsige und ordnungslose Weise proliferieren, erklärt aber die Pathogenese des Krebses nicht.

---

d) Die **Diathesentheorie.** Bazin (9) und Hardy (10) kann man nach Verneuils eigener Aussage als die eigentlichen Begründer dieser Theorie betrachten, da sie zuerst behaupteten, der Krebs sei der letzte Ausdruck der herpetischen Diathese. Aber gewöhnlich wird Verneuil als das Haupt der diathetischen Schule betrachtet, denn er hat diese Theorie am eifrigsten gestützt und verbreitet. Nach Verneuil wird man mit einer eigenen, konstitutionellen Disposition, einer Diathese geboren, welche gutartige, oder bösartige Geschwülste hervorbringt, denn es besteht nicht eine spezielle Diathese für jede Art von Tumor, sondern eine einzige, die neoplastische Diathese, welche auf die Nachkommen vererbt werden kann. Verneuil (11) kommt in seiner Abhandlung in der Revue scientifique von 1884 zu folgenden Schlüssen:

1. Alle Neoplasmen bilden wegen der Gleichheit ihres konstitutionellen Ursprungs und ihrer ersten Ursache eine besondere, pathologische Familie.

2. Sie entstehen infolge einer eigenen krankhaften Disposition, einer neoplastischen Diathese.

3. Diese Diathese ist weder primitiv, noch unabhängig, sondern stammt von einer viel allgemeineren, konstitutionellen Krankheit her, dem Arthritismus.

Ein Schüler von Verneuil, der Dr. Ricard (12), hat in einer These die Pluralität der Tumoren in einer Familie studiert, und kommt zu dem Schlusse, dafs eine krebskranke Mutter ihren Kindern ein Epitheliom, ein Lipom, ein Fibrom, ein Myom ebenso leicht vererben kann, wie einen Krebs, denn für ihn, wie für Verneuil und Bazin ist jede Neubildung arthritisch.

In neuerer Zeit sprach sich André (13) in einer dem internationalen Kongrefs für Medizin mitgeteilten Arbeit mit Entschiedenheit zu Gunsten der Diathesentheorie aus, und suchte durch eine grofse Zahl von Beispielen die innige, klinische Verwandtschaft des Carcinoms mit dem Fibromyom und des Carcinoms mit der Psoriasis darzuthun.

Trasbot (14) behauptet ebenso, nach allen von der vergleichenden Anatomie gelieferten Angaben werde man zu der Annahme gezwungen:

1. Dafs beim Pferde und beim Hunde, und ohne Zweifel bei allen anderen Tierarten eine neoplastische Diathese vorhanden ist, welche von der arthritischen Diathese abhängt. (Häufigkeit des Ekzems bei Pferden und Hunden, von schmerzhaften Krämpfen und rheumatischen Kontrak-

turen bei Pferden und verhältnismäfsige Häufigkeit des Carcinoms bei diesen Tieren.)

2. Dafs die arthritische Diathese bei Hunden, Katzen, Pferden, wie auch beim Menschen die Folge zu stickstoffreicher Nahrung ist, welche unvollständig durch Muskelarbeit verbraucht wird.

3. Dafs keine verschiedenen Diathesen bestehen, eine carcinomatöse, eine sarkomatöse, eine melanische, etc., sondern eine einzige Diathese, die neoplastische, denn der besondere Bau jedes Tumors hängt nicht von der besonderen Qualität des Krankheitszustandes ab, dessen Folge er ist, sondern wird vorzugsweise durch die Matrix bestimmt, in welcher der Tumor entspringt.

4. Dafs die Neoplasmen sich dann an virtuell kranken Individuen durch einen örtlichen Reiz entwickeln. (Säugen, Druck, zufällige Beschädigung, beim Krebs an der Milchdrüse des Hundes, oder durch wiederholte Reibungen, wie bei Tumoren der Lippen, des Zahnfleisches, der Wangen, besonders am Anus, den Lippen, der Vulva etc.)

Aber wenn die Diathesentheorie sich auf keine Weise widerlegen läfst, weil sie klinische Thatsachen für sich hat, so ist sie doch für sich allein nicht hinreichend, um die Pathogenese des Krebses zu erklären, denn sie giebt uns keinen Grund an für den Mechanismus der abnormen Vermehrung der anatomischen Elemente, welche den Tumor bilden. Bis auf die Gegenwart hat man diesen Mechanismus durch Hypothesen zu erklären versucht, deren es drei hauptsächliche giebt: die des bildenden Blastems, die der Sprossung präexistierender Elemente und die des Parasitismus. Die erste habe ich schon behandelt; jetzt will ich die beiden anderen besprechen.

---

e) **Die Theorie des präexistierenden Keims,** oder **des verirrten embryonalen Keims.** Pignè (15) hat zuerst im Jahre 1846 behauptet, die angeborenen Tumoren rührten von Diplogenese mit Einschluss her, aber Remak (16) hat den ersten Grundstein zur Theorie des embryonalen Keims gelegt, als er im Jahre 1851 nachgewiesen hatte, dass jede der von der Eizelle abstammenden Zellen der drei Keimblätter eine eigene Bestimmung hat. Er trug diese seine embryologischen Ansichten auf das Gebiet der Pathologie über und schrieb den Epithelialelementen den Ursprung des Krebses zu. Wenn daher, wie Durante (17) richtig bemerkt, die Theorie von dem Binde-

gewebsursprung der Tumoren, von Virchow gestützt, nicht das Übergewicht gewonnen hätte, so würde die richtige Beobachtung Remaks uns viel früher zu der Lehre von den embryonalen Keimen geführt haben, denn anders hätte man sich das Erscheinen von Carcinomen an Stellen, wo kein Epithel vorhanden ist, nicht erklären können.

Später (1856) erkannte Cruveilhier (18) bei Gelegenheit eines von Leloir im Jahre 1855 beschriebenen Enchondroms der Hand mit Entschiedenheit an, dafs der Ursprung dieses Tumors in unvollkommener Verknöcherung der Knorpelgewebe der Hand zu suchen sei, denn er sagt, diese Tumoren entständen fast immer in der ersten Kindheit und in der Jugend und man könne sie als eine Art von lokalem Rhachitismus betrachten.

Im Jahre 1860 spricht Heschel (19) die Idee aus, die äufseren Dermoidkysten, nämlich die der Orbita, des Halses, des Perinäums, seien das Produkt von embryonalen Einschlüssen des Ektoderms, und diese Idee wurde sogleich allgemein angenommen und in der Folge auch zur Erklärung der inneren Dermoidkysten benutzt, nämlich des Ovariums und der Hoden, besonders als His (20) im Jahre 1865 nachgewiesen hatte, dass die Urogenitalorgane vom Ektoderm abstammen.

Auch Virchow (21) nahm im Jahre 1866 an, dass die Entstehung gewisser Atherome von einer krankhaften Rückbildung der Branchialbogen herrühren, und später im Jahre 1867, da er von der Erblichkeit des Enchondroma handelte, meinte er, sie könnten aus unverknöchert gebliebenen Knorpelinseln entstehen, wegen der Eigentümlichkeit in der Verknöcherung rhachitischer Knochen, also wahrscheinlich aus embryonalen, nicht verknöcherten Knorpelinseln.

Im Jahre 1861 trug Lucke (22) nicht wenig zur Begründung dieser Theorie bei.

Aber die Theorie der embryonalen Keime wurde scharf und wissenschaftlich von Durante im Jahre 1874 aufgestellt. Da nun allgemein Cohnheim für den Schöpfer dieser Theorie gilt, so scheint es mir nicht überflüssig, zu beweisen, dafs Durante nicht geringen Anteil an ihrer Aufstellung genommen hat, da er sie ein Jahr früher als Cohnheim deutlich ausgesprochen hat.

In der That hatte Durante (23) — und hier schöpfe ich reichlich aus einer seiner letzten Schriften — nach der chirurgischen Behandlung zweier Muttermäler schnell zwei Sarkome entstehen sehen, und glaubte daher, es müsse in ihnen eine Prädisposition zur Entwickelung bös-

artiger Geschwülste bestehen. Er untersuchte dann mikroskopisch die vor der Erscheinung der Neoplasmen abgetragenen Stücke, und fand in beiden ein angiomatöses Gewebe, aus Kapillaren in dem einen und aus Bluträumen in dem anderen zusammengesetzt. Das Stroma bestand bei beiden aus jungen, runden oder spindelförmigen Zellen, ja beim ersten Anblick schienen die Blutkanäle keine eigene Wand zu besitzen. Er überzeugte sich jedoch, dafs diese Elemente von embryonalem Karakter die angeborenen Keime waren, welche unvollständig entfernt und durch die Operation gereizt, die Sarkome hervorgebracht hatten.

Um der Idee, die er sich gebildet hatte, immer genauer nachzuforschen, stellte er nun histologische Untersuchungen über sehr zahlreiche, den Leichen von Individuen verschiedenen Alters und Geschlechts entnommene Muttermäler an, und fand, dass diese angeborenen Produktionen entstehen: bald aus einer Entwickelungsanomalie des Gewebes der Papillarkörper, bald aus einer unregelmässigen Anordnung der Epidermiszellen. In dem gröfsten Teile von ihnen zeigten sich, ausser der Pigmentierung des Malpighischen Schleimkörpers und einiger Bindegewebszellen des Dermas, die epithelialen Elemente und die Bindegewebe vollkommen entwickelt, und die Abgrenzung zwischen Derma und Epidermis war noch sehr gut erkennbar. In einer verhältnismäfsig kleinen Zahl von Muttermälern fand er dagegen: im dermoidalen Typus an der Stelle des fibrinösen Gewebes die jungen, obenerwähnten Zellenelemente; in dem epidermoidalen Typus Zweige von Epithelialzellen, welche sich tief in das Derma einsenkten, in welchem sie nach und nach die Form von Hautepithelien verloren, um sich in den tiefsten Teilen zu Nestern von embryonalen Elementen zu reduzieren.

Diese Untersuchung liefs ihn mit Grund annehmen, die bösartigen Geschwülste entwickelten sich in der letzteren Art der Muttermäler, welche angeborene Bindegewebs- und Epithelial-Keime besitzen, und in einer kleinen Arbeit über den Bau der Muttermäler (veröffentlicht am 26. Mai 1871 in den Archiven von Palasciano) kam er zu dem Schlufs: „Dafs die Elemente, welche die anatomischen Embryonalcharaktere im erwachsenen Organismus bewahrt, oder durch eine Abweichung der chemisch-physiologischen Thätigkeit wieder erworben haben, die Entstehungselemente aller eigentlich sogenannten Neoplasmen, und besonders der bösartigen sind. Diese Elemente bleiben Jahre lang in wohl entwickelten Geweben eingeschlossen, ohne sich bemerkbar zu machen; aber eine Reizung, eine einfache Anregung ge-

nügt, um in ihnen jene Bewegung und jene Zelleneigenschaften hervorzurufen, welche die Wärme in dem Keimfleck des Vogeleis hervorbringt, welches unthätig geblieben war, seit es die Kloake verlassen hatte. Denn wenn wir ein wenig darüber nachdenken, wie kompliziert die Bildung der Gewebe sein kann, welche zum organischen Bau eines Epithelialkrebses beitragen, so können wir nicht umhin, anzunehmen, dafs die Entstehung des Krebses an einer bestimmten Stelle des Organismus herrührt von der Reproduktion von Embryonalzuständen, dargestellt durch die Zellen, welche die dazu nötigen anatomisch-physiologischen Eigenschaften besitzen.

Im Jahre 1875, also ein Jahr nach der Publikation Durantes trug Cohnheim (24) auf glänzende Weise die Theorie vor, dafs alle Tumoren als erste Ursache eine Störung in der embryonalen Organisation voraussetzen, „une monstruosité du développement cellulaire“ wie Bard sagt. Denn während des embryonalen Lebens organisiren sich die Gewebe, um sich im erwachsenen Alter zu verschiedenen Zeiten nach einem vorausbestimmten Plane zu entwickeln, der besonderen Gesetzen unterworfen ist. Wenn nun in irgend einer Periode des embryonalen Lebens Einschlüsse, Verirrungen der ursprünglichen Keimblätter vorkommen, so folgt daraus eine Ausstreuung von Zelleninseln im Innern der Gewebe, welche während des ganzen Lebens des Individiums latent bleiben, oder auch unter dem Antriebe irgend einer Ursache sich in einer gegebenen Zeit entwickeln und Tumoren veranlassen können.

Es ist wahr, dafs Cohnheim keinen direkten Beweis für diese seine Theorie liefert, aber er führt zu deren Unterstützung eine Reihe von Thatsachen von grofsem Wert an. So z. B. erklärt sich die späte Entwickelung der Geschlechtsorgane zur Zeit der Pubertät leicht, wenn man eine genaue Vorausbestimmung, einen besonderen, ursprünglichen, embryonalen Plan für diejenigen Elemente annimmt, welche bestimmt sind, in einer voraus festgesetzten Epoche diese Organe zu bilden, und man begreift leicht das nicht sehr seltene Auftreten von Tumoren bei mehreren Personen derselben Familie, sei die Verwandtschaft von väterlicher oder mütterlicher Seite, wenn man eine Störung in der vorausbestimmten Lagerung der Elemente und in der Veränderung von vollständigen, embryonalen Vorgängen annimmt, eine Störung von dem, was Bernard die leitende Idee der Entwickelung nennt.

Durch diese Theorie erklärt es sich, dafs das Grundgewebe gewisser

Tumoren von dem des Ortes, wo sie auftreten, verschieden ist, denn wenn die Knochen zum Sitz von Enchondromen werden, so rührt dies daher, dafs in den Knochen embryonale Knorpelinseln zurückgeblieben sind; wenn das Enchondrom in der Parotis entsteht, so rührt dies von Bruchstücken des Merkelschen Knorpels her, welche in die Drüse eingeschlossen sind; wenn das Enchondrom in den Hoden vorkommt, so entsteht es aus Knorpel, welcher von den Primitiv-Wirbeln abstammt und in diesen Organen zurückgeblieben ist, aus der Zeit, wo im embryonalen Leben die Testikel an der Wirbelsäule lagen.

Mit Hilfe dieser Theorie gelingt es auch, zu erklären, warum die Tumoren sich mit Vorliebe an der Grenzstelle von Geweben entwickeln, die nach Ursprung und Funktion verschieden sind. Daher entsteht das Epitheliom: im Ösophagus, da wo das Epithel dieses Organs mit dem des Larynx in Verbindung steht, im Magen da, wo das Magenepithel sich in das des Darmes fortsetzt (Pylorus), oder wo es mit dem des Ösophagus zusammentrifft (Cardia); im Uterus an der äufseren Öffnung des Halses, wo das Pflasterepithel des Urogenitalsinus mit dem Cylinder-Epithel der Müllerschen Gänge in Berührung kommt; am After und an der Lippe, wo die Schleimhaut in die Epidermis übergeht.

Gewiss ist diese Theorie sehr verführerisch, besonders in Betreff einiger Tumoren, wie der Enchondrome. Aber man kann sich nicht verbergen, dass viele Bedenken, und darunter sehr wichtige, dagegen erhoben worden sind. Warum erwachen diese Inseln von verirrtem Embryonalgewebe, nachdem sie Jahre lang latent und unthätig geblieben sind, und sprossen, so dass sie einen Tumor, sagen wir ein Carcinom, hervorbringen, gerade wenn die Ernährungsthätigkeit im ganzen Organismus abnimmt? Warum sind die verirrten Zellinseln, welche einen sehr kleinen Teil eines Organs ausmachen, dann im stande, einen Tumor hervorzubringen, welcher das Organ, von welchem er embryologisch herstammt, mehrmals an Grösse übertrifft? Warum sind gewisse Rassen, denen es sicher an verirrten embryologischen Keimen nicht fehlt, den Tumoren, und besonders dem Krebse, weniger ausgesetzt, als gewisse andere? Und warum verwandelt sich die langsame, methodische, örtliche Entwickelung der Elemente des Embryo in die schnelle, unregelmäfsige, allgemeine der Elemente des Carcinoms?

Gewiss lassen sich Antworten auf einige dieser Fragen geben, aber überzeugende, freimütig gesprochen, nicht. Wenn man z. B. sagte, die

schwarze Rasse sei dem Krebse weniger unterworfen, als die unsere, weil sie noch nicht unsere Civilisation besitzt mit allen ihren Früchten, dem Tabak, dem übermässigen Gebrauch des Alkohols etc., so ist das eine Antwort, aber keine genügende. Man hat die antagonistische Theorie von Thiersch angerufen, um zu erklären, warum die verirrten Zellinseln gerade in einer Lebensperiode üppig sprossen, wo die Ernährung darniederliegt, wo gerade eine Verminderung der ganzen ernährenden organischen Lebensthätigkeit, der Lebenskraft der Gewebe eingetreten ist, welche die embryonalen Keime enthalten, um deren schnelle Entwickelung möglich zu machen. Das sind ebenfalls Gründe, welche aber die Gegner nicht überzeugen.

Die Theorie von Cohnheim ist in der Folge von Bard (25) ein wenig abgeändert worden, denn während Cohnheim dieses Sprossungsvermögen nur den embryonalen Geweben zuschrieb, dehnte es Bard auch auf die erwachsenen Gewebe aus.

Da sowohl das Gesetz von Müller, die Unveränderlichkeit der Zellenspezies, als das von Lancereaux, die Spezifizität derselben, mit dem, was im embryonalen Leben geschieht, in Widerspruch zu stehen scheinen, aus dem Grunde weil alle verschiedene Zellenspezies nur aus einer einzigen Zelle, dem Ei, entstehen, so stellt Bard eine andere Hypothese auf und schafft „la theorie de l'arbre histogénique. Nach dieser Theorie vervielfältigt sich das Ei nicht, sondern teilt sich in zwei und so entstehen von einander und von der Mutterzelle verschiedene Tochterzellen. Aus diesen Tochterzellen entstehen durch denselben Vorgang andere Zellen, und so fort. Schematisch kann man die Gewebe des Embryo durch eine baumartige Figur darstellen; der einfache Stamm bringt Äste und Zweige hervor, und an dem Entstehungspunkte der einzelnen Verzweigungen besteht eine Art Knotenpunkt, aus einer vorübergehenden Zelle bestehend, welche sich in zwei teilt. Nur an dem äufsersten Ende der Zweige finden sich definitiv differenzierte Zellen. Daher sind die Zelltypen beständig und spezifisch, und keine Arbeit, keine Anpassung vermag jemals eine Zelle des Organismus von dem Typus abzubringen, dem sie angehört. Niemals wird sich die „plèbe conjonctive“ durch Umbildung bis zu der „noblesse nerveuse“ erheben können; die Unveränderlichkeit der Spezies ist in der Pathologie ebenso wahr, wie in der Naturgeschichte; die Epithelialtumoren entstehen aus den Epithelien, die Bindegewebstumoren aus dem Bindegewebe.

Dies vorausgesetzt, erklärt Bard die Entstehung der Tumoren folgendermafsen.

In jedem Augenblicke des Lebens entstehen im Organismus neue Zellen, dazu bestimmt, die alten Zellen in den Geweben zu ersetzen in dem Mafs, als sie verschwinden. Diese Produktion von neuen Zellen wird durch beständige, genaue Gesetze regiert, sodafs die Produktion in den verschiedenen Geweben im Gleichgewicht bleibt, nicht mehr in dem einen, als in dem andern hervorgebracht wird und immer in solchem Verhältnis, dafs die neuen Zellen die Zahl der alten, welche verschwinden sollen, nicht überschreiten. Nun kann es geschehen, dafs aus irgend einem Grunde die leitende Kraft, welche diese fortwährende Zellenentwicklung beherrscht, auf irgend eine Weise abgeändert wird. Die Folge davon wird sein, dafs diese Neubildung von Zellen entweder aufhören, oder abnehmen, oder übermässig werden wird. Wenn sie übermäfsig wird, so entsteht ein Tumor. Daher nach Bard „Les tumeurs sont le produit d'un processus tout spécial, qui constitue une sorte de monstruosité du dévéloppement cellulaire."

Noch eine andere Abänderung der Theorie Cohnheim's über die Entstehung der Tumoren und besonders über den Ursprung des Carcinoms ist kürzlich von anderen Autoren vorgeschlagen worden, welche eine, wenn nicht richtige, so doch sinnreiche Hypothese aufgestellt haben: ich meine die Zwillingstheorie des Krebses.

Critzmann (26) behauptet in einer seiner Thesen, in gewissen Familien beobachte man oft die Aufeinanderfolge und Abwechselung von Zwillingsgeburten und Krebs. Nun werde sowohl die Entstehung des Krebses, wie die der Zwillinge durch die Entwickelung zweier Ovuli veranlafst, aber die Zwillinge entständen durch gleichzeitige Befruchtung beider Eier und ihre darauf folgende, unabhängige Entwickelung, der Krebs dagegen durch die Einschliefsung des einen Eies in das andere. In diesem Falle blieben Epithelmassen des eingeschlossenen Eies in den Geweben des aus dem andern Ei entwickelten Organismus zerstreut, und erwarteten eine günstige Gelegenheit, um sich unter der Gestalt des Krebses zu entwickeln. Daher sei der Krebs nichts anderes, als ein abortierter Fötus in einem anderen, zur vollen Entwickelung gelangten Fötus — foetus in foetu — ein Bruder, welcher später ein Brudermörder werden wird, sozusagen ein epithelialer Kain eines Abel nebst allen seinen Geweben. So wird man also mit den Elementen des Krebses

geboren, mit dem Zwillings-Krebs-Keim, welcher sich in der Folge bei günstiger Gelegenheit entwickelt.

Ich wiederhole es: Diese Theorie ist sinnreich und verführerisch, aber nicht als richtig nachgewiesen.

---

f) **Die Parasitentheorie.** Diese Theorie erklärt den Krebs für eine Infektionskrankheit von gewöhnlich chronischem Verlauf und findet eine feste Begründung in der klinischen Beobachtung; denn wenn es ein Leiden giebt, das sich durch seine Entstehungsweise, seine gewöhnlich schnelle Entwickelung, die häufigen Metastasen, die es begleitende Kachexie als Infektionskrankheit ausweist, so ist es eben der Krebs. Leider ist jedoch, bei dem jetzigen Stande der Dinge, die parasitische Natur des Krebses noch nicht erwiesen, denn keine von den Basen, auf welchen die infektive Natur einer Krankheit mit Sicherheit ruht, nämlich die Entdeckung eines bestimmten, pathogenen Organismus, seine Gegenwart in allen Fällen dieser Krankheit, die Möglichkeit, sie in anderen Individuen von derselben, oder anderer Art durch Inokulation des pathogenen Agens aus Reinkulturen, oder wenigstens von Stücken der Läsion hervorzurufen: keine von diesen Basen, sage ich, kann als unbestreitbar bewiesen gelten.

Ich werde hier den gegenwärtigen Zustand der Frage über die parasitische Natur des Krebses mit einiger Ausführlichkeit behandeln, und dabei dieselbe Reihenfolge beobachten, wie ihre Anhänger. Ich werde mich also beschäftigen:

1. Mit der Ansteckungsfähigkeit des Krebses.
2. Mit der Möglichkeit, ihn zu inokulieren.
3. Mit den verschiedenen Parasiten, denen die Infektivität des Krebses zugeschrieben worden ist.

In diesem ersten Teile der Arbeit werde ich zeigen, dafs weder die Kontagiosität, noch die Verimpfbarkeit des Krebses für jetzt als bewiesen gelten können, und nach der Schilderung meiner Untersuchungen im zweiten Teile werde ich beweisen, dafs der Krebsparasit, wenn vorhanden, noch nicht aufgefunden worden ist.

I. Ist der Krebs ansteckend?

Dafs der Krebs ansteckend sei, ist eine alte und im Volke ziemlich festgewurzelte Meinung. Nach und nach hat sich dieser Volksglaube

auch den Ärzten mitgeteilt, und mit solcher Schnelligkeit, dafs, wenn auch nicht heute alle der Meinung Guelliot's (27) sind, nämlich „qu'une maison, où un cancérereux a succombé est contaminée et doit être desinfectée“, doch die Mehrzahl glaubt, die Ansteckungsfähigkeit sei zwar nicht mit Sicherheit nachgewiesen, man könne sie aber doch für wahrscheinlich halten. Und nicht wenige, ziemlich genaue Beobachtungen sind von den Anhängern der parasitischen Natur des Krebses gesammelt worden, um seine Kontagiosität zu beweisen.

Wir haben nicht viel Vertrauen zu Zucatus Lusitanus, der im 17. Jahrhundert lebte, wenn er schreibt, drei Knaben seien vom Brustkrebs befallen worden, weil sie bei ihrer, an dieser Krankheit leidenden Mutter geschlafen hatten, noch zu Peyrilhe (1774), welcher einen Krebs am Zahnfleisch eines Mannes entstehen sah, welcher an der krebskranken Brustdrüse seiner Frau gesaugt hatte, noch zu anderen, mehr oder weniger alten Beobachtern. Doch mufs man anerkennen, dafs die Beobachtungen von Demarquay (28), Langenbeck (29), Czerny (30), Durante (31), Bruardel (32), welche Männer am Krebs des Penis erkranken sahen, weil sie mit Weibern, die am Uteruskrebs litten, umgegangen waren, nicht geringes Interesse darbieten; ferner die Beobachtungen von Richard Budd (33) und André (34), welche die Frau am Uteruskrebs erkranken sahen, während der Mann an Krebs des Penis litt; die von Deve (35) und H. Mollière, (36), welche zwei Männer von Krebs befallen werden sahen, weil sie Pfeifen benutzt hatten, deren sich an Lippenkrebs leidende Personen bedient hatten; die von Andrè (37), der von einer Dienerin erzählt, welche den Brustkrebs von ihrer am Mastdarmkrebs gestorbenen Herrin bekam; die von Donezan (38), welcher von zwei Schwestern erzählt, die sich in Mazères, einem kleinen Orte von 3000 Einwohnern im Ariège-Departement niedergelassen hatten, welcher heute noch durch den Krebs gerade zu dezimiert wird. Sie erkrankten und starben am Brustkrebs mit einem Zwischenraum von 20 Jahren voneinander und infizierten ihre Krankenpflegerin mit Uteruskrebs. Derselbe berichtet von einer Dienerin, welche an Gesichtsepitheliom starb, das ihr von ihrer an Brustkrebs gestorbenen Herrin übertragen worden war. Es sei weit von mir entfernt, die Richtigkeit dieser Beobachtungen bezweifeln zu wollen! Aber, offen gesagt, mir scheinen sie wenig geeignet, um die Kontagiosität des Krebses zu beweisen. Die Männer, welche mit an Uteruskrebs leidenden Frauen umgehen, zählen nach Tausenden, aber

der Krebs des Penis ist sehr selten, und von daran leidenden Männern hatten nur wenige Umgang mit uteruskranken Frauen gehabt. Demarquay (39) fand unter 134 Männern mit Krebs des Penis nur einen einzigen, der mit einer an Uteruskrebs leidenden Frau umgegangen war.

Wenn man die Ansteckung des Krebses annähme, so müſste man in der Praxis nicht ebensoviele Krebse am Penis antreffen, als am Uterus, sondern, wenn man bis zur Übertreibung gehen wollte, viel mehrere, denn kein Weib wird sich zur Umarmung mit einem Manne mit sichtbarem, krebsigen Penis hergeben, aber viele Männer werden mit Weibern umgehen, deren Uteruskrebs unsichtbar ist. Wenn man auch annimmt, daſs der Uterus aus besonderen Ursachen, wegen Schwangerschaft, Menstruation, Metritis, etc. sich in einer der Ansteckung viel mehr ausgesetzten Lage befindet, als der Penis, so lieſse sich das Miſsverhältnis zwischen der Häufigkeit des Uteruscarcinoms und der verhältnismäſsigen Seltenheit des Peniskrebses schwerlich durch dessen kontagiösen Ursprung erklären.

Mir scheint auch, daſs man zum Beweis der Kontagiosität des Krebses nicht allzuviel Wert auf einen von Castueil (40) berichteten Fall legen darf, einen Arzt betreffend, der sich bei der Exstirpation eines Krebses verwundet hatte und acht Monate nachher am Krebs starb, oder auf die wenigen, von Barthelémy (41) angeführten Beispiele von Individuen, welche eine alte Hautverletzung hatten, mit Krebskranken zusammenlebten und an Krebs erkrankten. Denn Ärzte, die sich bei einer Krebsoperation verletzt haben, oder Leute, die alte Wunden hatten und mit Krebskranken zusammenlebten, giebt es viele, und doch erkrankt keiner, oder nur wenige an Krebs. Eine starke Stütze für die Idee von der Ansteckungsfähigkeit des Krebses liefern auch nicht die sehr wenigen, mit groſser Geduld zusammengesuchten Fälle von Übertragung von Menschen auf Tiere und von Tieren auf Menschen, denn, wie mir scheint, muſs man in allen diesen Fällen, wie auch in den oben angeführten von Ansteckung von Mensch zu Mensch weniger von ursächlichem Zusammenhang, als von zufälligem Zusammentreffen sprechen.

Von Zusammentreffen, glaube ich, kann man auch sprechen in Bezug auf Beobachtungen an nicht blutsverwandten, aber zusammen lebenden Personen, die gleichzeitig, oder in kurzen Zwischenräumen von bösartigen Neubildungen befallen wurden, wie bei der Beobachtung von Winter Blyth (42), welcher Krebs bei drei zusammenwohnenden Personen und bei einer vierten antraf, die diese oft besuchte, und bei

dem Fall von Lucas (43), welcher zuerst den Mann, dann die Frau und dann einen Hausgenossen in Zwischenräumen von wenigen Jahren an Krebs operierte, und so fort.

Aber die Anhänger der Kontagiosität des Krebses führen ein anderes Argument ins Feld: die Autoinokulation. Die interessantesten Fälle dieser Art werden berichtet von Hyvert (44), Kauffmann (45), Lücke (46), Ricard (47), Klebs (48), Spiegelberg (49), Valdeyer (50) etc. Aber den gröfsten Teil davon kann man nicht Autoinokulationen, sondern Rückfällen zurechnen (in Fällen, wo der Tumor in der Nachbarschaft mehrere Wochen nach dem Ereignis entstanden ist, das die Autoren für die Ursache der Autoinokulation erklären) oder Lymphmetastasen (Tumoren der Wange in Folge von ähnlichen Tumoren des Zahnfleisches), oder Verbreitungen des Prozesses in die Nachbarschaft (vom Uterus auf die Scheide, von der Scheide auf die Vulva). Weiterhin werde ich auf diese Frage zurückkommen, wenn ich von Übertragung von Stücken eines Tumors von der ursprünglichen Stelle auf eine andere desselben Individuums zu sprechen haben werde: dann werde ich sagen, wie man diese Fälle von Autoinokulation ebenfalls erklären könnte.

Aber eine kräftige Stütze erhält die Lehre von der Kontagiosität des Krebses durch die Beobachtung von Krebsepidemien, wie die sehr wichtige, welche in einer Ortschaft der Normandie vorkam und von Arnaudet (51) beschrieben wurde, sowie andere, weniger bedeutende, über welche Brunon (52), Desplous (53), Roy (54), Lucas Championnière (55) und Marrichon (56) berichtet haben. Ich will über die Wirklichkeit dieser Krebsepidemien keinen Zweifel erheben, gestehe jedoch offen, dafs es mir verfrüht und ein wenig gewagt scheint, die Kontagiosität des Krebses auf eine so beschränkte Zahl von Beobachtungen zu stützen. Wenn wirklich Krebsepidemieen bestehen, so werden sie sicher den Beobachtern nicht entgehen, die jetzt darauf aufmerksam gemacht worden sind. Ich halte es aber für vorsichtig abzuwarten, dafs solche Beobachtungen zahlreicher, und, was die Hauptsache ist, mit wissenschaftlicher Strenge ausgeführt werden, ehe man sich dafür oder dagegen entscheidet.

II. Ist der Krebs inokulierbar?

Die von verschiedenen Forschern angestellten Experimente, um zu untersuchen, ob der Krebs auf andere Individuen durch Einimpfung

von Stücken des Tumors übertragbar sei, kann man folgendermafsen anordnen:

a) Impfung von einem Menschen auf einen anderen.

b) Von einer Stelle des mit dem Tumor behafteten Individuums auf eine andere Stelle desselben.

c) Von einem Menschen auf ein Tier.

d) Von einem Tiere auf ein anderes.

1. Von derselben Art.

2. Von verschiedener Art.

a) Von Krebsimpfungen von Menschen auf Menschen kennt man fünf Fälle, alle mit negativem Resultat: die fünf Inokulationen von Alibert (57), ausgeführt an ihm selbst und an seinen Schülern und Freunden.

b. Von Übertragungen von Stücken des Tumors von einer Stelle auf eine andere derselben Person kennt man vier Fälle: drei mit positivem Resultat und einen mit negativem. Positives Resultat hatten: Hahn (58) in einem Falle und ein unbekannt gebliebener Arzt in zwei anderen, die von Cornil (59) angeführt werden. Ersterer übertrug auf die gesunde Brustdrüse derselben Frau ein Stück des Carcinoms der kranken Brustdrüse, und der andere schnitt in zwei Fällen, wo es sich um mit Sarcoma fasciculatum an der Brustdrüse behaftete Frauen handelte, einige Stücken aus der Geschwulst weg, und übertrug dieselben auf die gesunde Brustdrüse derselben Person: der Erfolg war positiv im strengsten Sinne des Wortes. Senn (60) erhielt ein negatives Resultat: er sah, dafs ein Stück eines Carcinoms, welches er in das Unterhautbindegewebe eines an primitivem Carcinom leidenden Mannes eingebracht hatte, langsam resorbirt wurde. Zu den negativen Resultaten Senns bei der menschlichen Pathologie gesellen sich die in der Veterinärpathologie erhaltenen von Cadiot, Gilbert und Roger (61), welchen es bei vielen Experimenten niemals gelang, krebskranken Hunden Fragmente ihres eigenen Tumors einzuimpfen.

Können bei alledem die Fälle mit positivem Resultate als unwiderlegliche Beweise für die Übertragbarkeit des Krebses betrachtet werden? Mir scheint es nicht so, vor allem darum, weil das negative Resultat in den Fällen Aliberts mehr Wert hat, als das positive von Hahn, und des ungenannten Arztes, denn in letzteren könnte man mit den Gönnern der neoplastischen Diathese annehmen, die Brustdrüse, an welcher die Impfung ausgeführt wurde, sei schon virtuell an Krebs

erkrankt gewesen, und das Trauma habe nichts weiter hervorgebracht, als ihn zu lokalisieren und schneller zur Entwickelung zu bringen. Aber auch wenn man nicht nach dieser Hypothese greift, kann man mit Recht glauben, in diesen Fällen liege wirklich eine Übertragung vor, und das übertragene Stück verbinde sich mit dem benachbarten Gewebe und vergrössere sich durch Vermehrung der Zellen des übertragenen Stücks, denn, wie Cornil (62) gesehen hat, sieht man unter dem Mikroskop an diesen Stücken an der Peripherie des übertragenen Teils zahlreiche Zellen in Karyokinese. Die Impfung ist übrigens in der Pathologie auch in anderen Fällen leicht nachzuweisen. Wenn z. B. ein weggenommener Krebstumor mit dem Rande der Operationswunde in Berührung bleibt, so können an diesen Rändern echte Krebsimpfungen stattfinden; wenn ein Epithelialtumor des Ovariums nach Zerreifsung seiner fibrösen Hülle mit dem gesunden Peritonäum in Berührung kommt, so entstehen an diesem Vegetationen von derselben Natur, wie die des Ovarialtumors.

Die Impfungen von Krebsstücken von Menschen auf Tiere sind immer ohne Erfolg geblieben bei den Versuchen von Peyrilhe (63), Schweninger (64), Klebs (65), Cazin und Duplay (66), Valentin (67), Vogel (68), Weber (69), Dubuisson (70), Hyvert (71), Chatin (72), Henocque (73), Billroth (74), Villemin (75), Cothin (76), Shattock (77), Paulowsky (78), Fischel (79), Boginnet (80), D'Anna (81), und Arcangeli (82) in der chirurgischen Klinik zu Rom, von mir und anderen im anatomisch pathologischen Institut zu Neapel und von Mayet (83). Dieser letztere Autor, der in einer ersten Mitteilung gesagt hatte, es sei ihm gelungen, in einer Ratte die Entstehung von Krebsknötchen hervorzurufen, der er eine einem Tumor der Mamma entnommene, nach der D'Arsonvalschen Methode für organische Flüssigkeiten filtrierte Flüssigkeit injiziert hatte, obgleich es an einer mikroskopischen Untersuchung des Tumors der Mamma fehlte, und die Untersuchung der hervorgebrachten Knötchen Duplay und Cazin, sowie andere über ihre krebsige Natur sehr in Zweifel liefs: dieser letztere Autor, sagte ich, hat sich im letzten Kongresse zu Lyon heftig gegen die Übertragbarkeit des Krebses vom Menschen auf Tiere ausgesprochen.

Positive Resultate erhielten dagegen: Frankotte und Rechter (84) an weifsen Mäusen, Firket (85) an Ratten, Langenbeck (86), Follin und Lebert (87) und Weber (88) an Hunden, Gouyon (89),

am Hunde und an der Katze, Eiselsberg (90) an Mäusen, und Quinquaud (91) am Meerschweinchen.

Wenn man die Experimente der Gruppe mit negativem Resultate zusammenzählt, so sind sie bei weitem zahlreicher, als die mit positivem. Es ist wahr, dafs bei Experimenten dieser Art ein einziges positives Resultat viel mehr Wert hat, als zehn negative, aber es ist auch wahr, dafs nicht viele der angeführten Experimente mit positivem Resultate sehr überzeugend sind. Aus der Beschreibung, welche Frankotte und Rechter von der bei ihren Mäusen hervorgebrachten Läsion gaben, schöpft der Lesende die Überzeugung, dafs die Autoren bei dieser Tieren mit ihren Experimenten nicht ein wirkliches Neoplasma, sondern einen geschwürigen, septischen, entzündlichen Prozefs hervorgebracht haben. Auf ähnliche Weise scheint Firket bei seinen Experimenten einen entzündlichen Vorgang erzeugt zu haben, und nicht ein Carcinom, denn die Schnelligkeit, mit der der Prozefs sich entwickelt hat, spricht mehr für das erste, als für das zweite.

d) Auch die Resultate der Übertragungen von Tier zu Tier von derselben, oder verschiedener Art stimmen nicht besser miteinander überein, als die vorhergehenden. Während es Jeannel mit 63 Experimenten niemals gelang, den Krebs von Hund zu Hund zu übertragen, so gelingt es Wehr nur einmal unter 26 Versuchen, Novinsky zweimal unter fünfzehn, und Paul Bert, Rinne, Doutrelepont, Duplay und Cazin, Leblanc, Senn, D'Anna, Trasbot, Cadiot, Thiroloix hatten nur Mifserfolge. Dagegen gelang es Hanau (92) von St. Gallen, einen Krebs am Skrotum von drei Ratten hervorzubringen, denen er den Krebs von der Vulva einer weiblichen Ratte inokulierte; Pfeiffer übertrug mit Erfolg den Krebs von einer Ratte auf eine andere, Morau von einer weifsen Maus auf eine andere weifse Maus, Goujon von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, Klencke von einer Stute auf einen Hengst.

Aber mit Ausnahme der Experimente von Hanau, welche Duplay selbst für wichtig erklärt, scheinen die anderen nicht mit aller wünschenswerten wissenschaftlichen Strenge ausgeführt worden zu sein. Denn welches Vertrauen kann man zu den Experimenten Goujons haben, welcher schon nach fünf Tagen ein Meerschweinchen an diffusem Carcinom sterben sah, dem er einen Krebs von einem anderen Meerschweinchen eingeimpft hatte? Und waren die von Pfeiffer und Morau hervorgebrachten Krebsknötchen wirklich solche, oder Ent-

zündungsprodukte? Denn man mufs sich erinnern, dafs es Thiroloix (93) gelang, als er ein Stück eines Krebses von einer Maus einem Meerschweinchen eingefügt hatte, verdächtige Knötchen zu erzeugen, aber diese, welche bei einer ersten mikroskopischen Prüfung Krebsknötchen geschienen hatten, wurden in der Folge bei genauerer mikroskopischer Untersuchung als einfach entzündliche Knötchen erkannt. Trasbot (94) erzählt, er habe in die Milchdrüse einer Hündin Bruchstücke eines Carcinoms einer anderen Hündin eingeimpft und einen Knoten entstehen sehen, welcher in der Folge zollgrofs und hart wurde, und sich abgrenzte, ohne peripherische Anschwellung. Als er Gelegenheit hatte, Chauveau dieses Resultat zu zeigen, habe dieser, wie er selbst, geglaubt, die Impfung sei gelungen. „Viele — sagt Trasbot — würden an meiner Stelle vielleicht verleitet worden sein, dieses Resultat sogleich bekannt zu machen. Aber ich glaubte, warten zu müssen, und befand mich wohl dabei, denn einige Wochen später fing der Pseudo-Tumor an, allmählich resorbiert zu werden, und nach drei Monaten war keine Spur mehr davon vorhanden. Ein Jahr später wurde das Tier getötet, und bei der Sektion fand sich keine Spur von einer Neubildung.“

Wenn wir das Gesagte zusammenfassen, so kann man, glaube ich, auf die Frage, ob der Krebs inokulierbar sei, nur mit gröfster Zurückhaltung antworten, denn die Resultate der ausgeführten Experimente sind sehr widersprechend. Doch scheint es, dafs man sie verneinen müsse, wenigstens sind die Impfungsergebnisse mit negativem Resultat viel zahlreicher, als die mit positivem, und aufserdem unterliegen die letzteren vielen gerechten Bedenken.

III. Was ist der Parasit des Krebses?

Nepveau eröffnete im Jahre 1872 die Reihe der Untersuchungen über die Krebsparasiten.

Von jenem Tage an bis heute folgten Arbeiten auf Arbeiten und Hypothesen auf Hypothesen ohne Unterlafs. Ich werde in Kürze und der Reihe nach die ganze Geschichte dieser Frage erörtern, indem ich sie in drei grofse Abschnitte einteile:

a) den ersten, den der Schizomyzeten,
b) den zweiten, den der Protozoen,
c) den dritten, neuesten, den der Blastomyzeten.

a) Die erste, sehr kurze Periode, beginnt mit Rappin (1886) und endet bald darauf mit Baumgarten (1888).

Es ist wahr, dafs zuerst Nepveau Schizomyzeten in Krebsen, eiternden und nicht eiternden, gesehen hat, und dafs zu gleicher Zeit mit diesem Autor Harrison Cripps, Nedophil, Buttin und Paget die Vermutung aussprachen, der Krebs rühre von besonderen Mikroorganismen her; aber der erstere schrieb den gefundenen Mikroorganismen keinen pathogenen Wert zu, und den letzteren gelang es nicht, sie nachzuweisen. Rappin (95) dagegen isolierte im Jahre 1886 aus dem Safte von sechzehn Tumoren (Epitheliomen und Sarkomen) einen Diplokokkus, welcher die damit geimpften Kaninchen in drei Monaten zum Tode führte, und zwar durch Kachexie und unter Erscheinen anscheinend krebsiger Knötchen in der Leber und in den Mesenterialdrüsen. Bald naher (1887) isolierte Scheuerlen (96) aus dem Krebs einen sehr beweglichen Bazillus, sehr ähnlich den Milzbrandbazillen. Lampiasi (97) gelang es, einen ebenfalls beweglichen Bazillus aufzufinden, welcher im stande war, Kaninchen durch allgemeine Bakterien-Infektion in kurzer Zeit zu töten. Freire (98) kultivierte aus dem Blute eines carcinomkranken Negers einen an den Enden abgerundeten, beweglichen Bazillus. Ferraro (99) fand in einem Carcinom der Niere einen grofsen, beweglichen, Sporen führenden Bazillus, ähnlich dem von Scheuerlen. Franke (100) bestätigt den Bazillus von Scheuerlen beim Krebs; Bernabei und Sanarelli (101) finden ebenfalls im Krebs einen Bazillus, und weiter werden Bazillen angetroffen von Landerer (102) und Schill (103), während Ballance und Shattock (104) Kokken finden, welche bei der Inokulation den Krebs nicht wieder hervorbringen.

Aber der Ruhm des Bazillus von Scheuerlen war von kurzer Dauer, denn eine Reihe von Untersuchungen sprachen ihm bald allen pathogenen Wert ab. So die von Senger (105), Pfeiffer (106), Makara (107), Ribbert (108), Sanquirico (109), Sanquirico und Sanarelli (110), Baumgarten (111). Im Jahre 1889 hat jedoch Koubassoff (112) einen kleinen, kurzen, dicken Bazillus beschrieben, den er in allen Fällen von Krebs angetroffen haben will, und der, Tieren eingeimpft, Krebsknötchen hervorzubringen vermochte. Aber auch der Bazillus von Koubassoff hat dasselbe Schicksal gehabt, wie der von Scheuerlen, und heutzutage glauben auch die in die infektive Natur des Krebses am meisten verliebten Autoren nicht mehr an einen spezifischen Schizomyzeten des Krebses.

b) Die zweite Periode, die der Histozoen, als Ursache von Tumoren

beim Menschen im allgemeinen, fängt, wie man sagen kann, mit Virchow im Jahre 1865 an, welcher deren im Molluscum contagiosum zu finden meinte; aber die Periode der Sporozoen, als Ursachen des Carcinoms im besonderen, beginnt erst im Jahre 1890 mit Malassez und Albarran*) und ist noch nicht abgeschlossen.

Als Parasiten des Krebses haben die Autoren so sehr voneinander abweichende Formen beschrieben, dafs man sie, um sich zu orientieren, unter verschiedene Typen anordnen mufs, Fabre-Domergue (113) teilt sie in fünf Gruppen, nämlich: α) Coccidium von Darier, β) von Albarran, γ) von Russell, δ) von Pfeiffer, ε) von Thoma und Sjöbring. Aber diese Einteilung ist ungenügend und ungenau, ungenau, weil Russell nicht von Coccidien, sondern von Blastomyzeten spricht, ungenügend, weil mit diesen Gruppen gegenwärtig andere verbunden werden, weil neue Arbeiten neue Parasiten gebracht haben. Ich glaube aber, dafs die bis heute beschriebenen Parasiten dieses Genus der Orientierung wegen unter folgende Typen unterzubringen sind.

1. Coccidium von Darier.
2. Coccidium von Albarran.
3. Coccidium von Sjöbring, etc.
4. Gregarina monocystidea (Rhopalocephalus canceromatosus) von Korotneff.
5. Amoeba-Sporidium von Pfeiffer in Weimar.
6. Haematozoum von Kahane.
7. Histozoum und Amöba von Nepveau.

Hiermit ist die Liste für jetzt geschlossen: ich sage für jetzt, denn man kann gewifs sein, dafs irgend eine neue Arbeit über diesen Gegenstand nicht verfehlen wird, einen neuen Parasiten hinzuzufügen.

In diesem ersten Teile meiner Arbeit werde ich einfach die Folgerungen aus den Untersuchungen der verschiedenen Autoren geben, welche für jede von den Formen der angegebenen Gruppen den Wert wirklicher, für den Krebs spezifischer Parasiten beanspruchen.

Erst im dritten Teile der Arbeit, in dem ich meine Original-Unter-

---

*) In Wirklichkeit war der erste, der von Sporozoen beim Krebs sprach, Pfeiffer in Weimar, aber er hat als Krebsparasiten so viele und verschiedene Dinge und auf so wenig genaue Weise beschrieben, dafs man ihn nicht an die Spitze derer stellen kann, welche wie Fabre-Domergue sagt, „sur des observations sérieuses, interpretées peut être dans un sens defectueux, mais en tous cas judicieusement conduites, ont été amenés à fonder la theorie parasitaire du cancer.“

suchungen darstellen werde, werde ich beweisen, dafs alle bis jetzt als parasitische Sporozoen des Krebses beschriebenen Formen keinen von den Charakteren der Sporozoen besitzen und leicht als besondere Alterationen von Zellen erklärt werden können.

1. Coccidium von Darier.

Der Wahrheit nach hat Darier dieses Coccidium bei einer eigentümlichen Hautkrankheit angetroffen, die eigentlich kein Neoplasma ist, und die er Psorospermose folliculaire végétante nennt; daher sollte es nicht beim Krebs beschrieben werden. Aber da Darier, und dann einer seiner Schüler, Wickham, diese Körper auch in der Krankheit von Paget angetroffen haben, welche man als ein echtes, gelapptes Pflaster-Epitheliom betrachten kann, und da Korotneff diese selben Körper als eine Phase seines Rhopalocephalus carcinomatosus beschreibt, wie wir später sehen werden, so scheint seine Beschreibung an dieser Stelle gerechtfertigt.

M. J. Darier (114) zeigte im Jahre 1889 der Société de Biologie an, er habe in einer eigentümlichen Hautkrankheit gefunden „des corps ronds intracellulaires, soit isolés, soit groupés à n'importe quelle hauteur au sein de la couche de Malpighi", mit einer „membrane épaisse et refringente, qui n'appartient à aucune cellule des vertébrés superieurs, sauf aux cellules du cartilage", und schliefst, diese Körper seien als dem Organismus fremd zu betrachten, als echte Parasiten. Auf die Autorität von Malassez und Balbiani hin klassifiziert er sie unter die Psorospermien oder Coccidien.

Bald darauf fand zuerst Darier (115) und nachher Wickham (116) ganz gleiche Körper, wie die beschriebenen, auch in der Krankheit von Paget; Vincent (117) traf sie in den Pflaster-Epitheliomen der Zunge, der Lippen, der Nase etc. an; Hache (118) beschrieb sie, ohne sie abzubilden, aus verschiedenen Epithelialtumoren von malpighischem Ursprung, und Neifser (119), Pfeiffer (120), Ziegler (121) und andere aus dem Molluscum contagiosum.

Aber durch alle diese Arbeiten hindurch haben sich die zuerst von Darier beschriebenen Körper geändert, und heutzutage versteht man unter dem Namen Psorospermien von Darier bald runde, bald längliche, bald mit einer Membran mit doppeltem Umriss versehene, bald ganz nackte Körper, die bald homogen sind, bald körnig, färbbare Körper einschliefsen, oder nicht, bald einzeln, bald in wechselnder Zahl gruppiert sind, sich bald aufserhalb, bald innerhalb der Zellen

befinden, bald zwischen den Zellen der Malpighischen Schicht, bald in der Hornschicht liegen.

2. Coccidium von Albarran.

Es wurde zuerst von Albarran (122) in zwei Geschwülsten der Kinnlade, im Auskleidungsepithel darin enthaltener Kystenräume gefunden, später von Nöggerath (123) in einem Krebs der Sacralgegend und von Clarke (124) in einer hydronephrotischen Niere. Aber Nöggerath hielt es in seinem Falle nicht für einen Parasiten. Albarran beschreibt diese angeblichen Parasiten in einer seiner ersten Mitteilungen folgendermafsen: „La plupart de ces Psorospermies présentent la forme d'une cellule arrondie ou légèrement ovalaire, pourvue d'un seul noyau central, muni souvent d'un nucléole bien distinct. Certains organismes sont très nettement encapsulés par une membrane kystique hyaline, d'épaisseur variable, qui se trouve directement appliquée sur la Psorospermie, ou en est separée par un petit espace. Quoique très peu nombreux, on voit certains kystes plus grands, à paroi plus mince, conténir dans leur intérieur deux organismes très distincts“.

„Un assez grand nombre de Psorospermies ne paraissent pas encapsulées; leur forme est alors le plus souvent arrondie, mais quelques unes sont fort allongées ou un peu étalées et présentent même des bourgeons mamelonnés“.

„Le protoplasme de la Psorospermie est très granuleux, ressemblant un peu à celui des cellules de l'épithelioma. Dans certains individus on voit, en outre du noyau, un ou plusieurs grains arrondis très réfringents, et on peut distinguer certains organismes non encapsulés, dont le noyau n'est plus visible, et qui contiennent six ou huit de ces corpuscules brillants de forme arrondie ou légèrement allongée.“

„Le noyau lui même est arrondi ou bien encore de forme un peu irrégulière et de situation excentrique; certaines Psorospermies paraissent avoir un noyau double“.

„A coté de ces formes de parasites, qui sont les plus communes, on en voit d'autres très refringentes, homogènes, dont le noyau est peu ou pas distinct, et qui sont colorées en rose“.

Und bald darauf, wo er über die Beobachtung eines anderen Falles berichtet, schreibt er, die Psorospermien seien in diesem Tumor mehr gerundet gewesen, als im ersten, und „la variété refringente est plus commune, que la variété grenue. On peut voir des Psorospermies pres-

que isolées entourées de trois ou quatre cellules aplaties et d'autres qui forment la portion centrale des globes épidermiques."

3. Coccidium von Sjöbring.

Die parasitische Natur der Körper dieses Typus wird von einer durch Anzahl und Ansehen ausgezeichneten Menge von Autoren mit viel mehr Enthusiasmus aufrecht erhalten, als die der Körper der anderen Typen. Und in der That, wenn es Elemente giebt, welche durch Gestalt, Bau und Lagerung in Beziehung zu den Zellen sich als Parasiten geltend machen können, so sind es eben diese von dem Typus Thoma und Sjöbring.

Aber wenig Eintracht herrscht unter den verschiedenen Autoren in der Einzelbeschreibung dieser angeblichen Parasiten, und um es zu beweisen, werde ich der Reihe nach die verschiedenen Meinungen vorführen.

Thoma (125), welcher zuerst diese Formen in Darm-, Magen- und Brustkrebsen antraf, drückt sich folgendermafsen aus:

„Sie ähneln kleinen Zellorganismen von 14—15 μ Durchmesser und können mit verschiedenen Färbungsmethoden nachgewiesen werden. Sie besitzen ein Protoplasma, einen Kern und bisweilen auch ein Kernkörperchen. Diese Körperchen findet man in der Zahl von 4—6 intranucleär in den Epithelzellen, welche dann fast vollständig die Fähigkeit verlieren, sich zu färben. Die im Zellkern enthaltenen Bläschen zeigen dann auch chromatische, mehr oder weniger grofse, stark färbbare Kugeln."

Nach Thoma beschreibt und zeichnet Nils Sjöbring (126) aus einem Krebs der Mamma ähnliche Körper, bald im Protoplasma und bald im Kerne der Epithelzellen.

Fast gleichzeitig beschreibt Foà (127) im Jahre 1891 in einer ersten Arbeit ähnliche Körper aus Drüsen-Carcinomen, und bald darauf Soudakewitch (128) im März 1892 als Krebsparasiten runde, vakuoläre Körper, mit scharfem Umriss, von der Gröfse eines Kernes, in deren Innerem man mit Hämatoxylin färbbare Körperchen findet, von verschiedener Gestalt, wie Sterne, Rosetten etc., und aufserdem eingekapselte Formen, mit Andeutung von Segmentation des intracapsulären Inhaltes an der Peripherie. — Diese von Soudakewitch beschriebenen Körper sind, wie Metschnikoff (129) erklärt, mit den von Foà gefundenen identisch. Bald darauf beschrieben Podwyssozky und Sawtschenko (130) als Krebsparasiten bald intra- bald extracelluläre, nie-

mals aber intranucleäre Körper. Die ersteren sind klein und erreichen fast niemals die Gröfse des Kerns, während die zweiten oft sehr grofs und in den Lymphräume zu finden sind. Die intracellulären haben die Gestalt kleiner runder, eingekapselter Massen mit homogenem Protoplasma und Chromatinkörnchen; die extracellulären erscheinen unter zwei Formen, und zwar der, welche sie Sporokysten nennen und der freien von geringer Gröfse.

Später beschrieb Sawtschenko (131) allein beim Krebs andere Formen, welche ein wenig von den zuerst mit Podwyssozky beschriebenen abweichen.

Es ist wahr, dafs Foà, Ruffer, Walker und Plimmer behaupten, die von Podwyssozky und Sawtschenko beschriebenen Körper seien etwas ganz anderes, als die von ihnen und die von Soudakewitch beobachteten; aber diese Meinung scheint mir nur zum Teil richtig; denn wenn nicht alle, so ist doch sicher ein Teil der von diesen Autoren gegebenen Abbildungen mit den von Soudakewitch, Foà und Ruffer veröffentlichten identisch.

In demselben Jahre kehrt Foà (132) zu dem Gegenstande zurück und stellt die verschiedenen Entwickelungsphasen dieses angeblichen Parasiten fest, und bald darauf, im Oktober desselben Jahres fanden Ruffer und Walker (133) und dann im Juni 1893 Ruffer und Plimmer an Krebsen, die sie in Flemmingscher Flüssigkeit gehärtet und nach Biondis Methode gefärbt hatten, in Krebszellen eingeschlossene Körper, welche sich anders färbten, als Protoplasmen und Kerne und mit den schon von Foà und Soudakewitch beschriebenen identisch schienen. Diese Körper haben bisweilen eine Art Kern; man findet sie gewöhnlich in Zellprotoplasma, aber auch in den Kernen der ruhenden Zellen, niemals aber in Zellen, die sich in Karyokinese befinden; sie vervielfältigen sich durch direkte Teilung. Sie sind in den jüngeren Teilen der Krebsknötchen zahlreicher; man findet ihrer in den metastatischen Knötchen, aber sie können in den ursprünglichen Knötchen fehlen.

In der Folge haben Kursteiner (135), Clarke (136), Galloway (137) und Cattle (138) beim Krebs parasitische Formen beschrieben, welche in allem oder zum Teil den von Foà, Ruffer u. s. w. gefundenen gleichen.

Foà (139) ist auf dem letzten internationalen medizinischen Kongresse auf den Gegenstand zurückgekommen, hat in einem sorgfältigen

Berichte über die Untersuchungen und Ansichten der anderen berichtet, und die Folgerungen aus seinen, 1889 begonnenen und noch nicht abgeschlossenen Beobachtungen angegeben. Ich fasse sie kurz zusammen.

„Die Krebsparasiten sind Körperchen, bestehend aus einer Art von zentralem Kern und äufserst zartem, in eine Kapsel eingeschlossenem Protoplasma; beide nehmen mit Hämatoxylin eine eigentümliche Färbung an. Beim Wachsen wird das ganze Körperchen kystisch, der Kern vergröfsert sich und teilt sich in eine grofse Zahl von Kugeln, die als Sporen des Parasiten betrachtet werden.

Diese Parasiten sind immer intracellular, und eigentlich intraprotoplasmatisch, denn niemals hat er sie im Kern angetroffen.

Man findet sie fast bei allen Krebsen der Mamma, der Lunge, des Darms, des Magens, der Leber und des Pankreas, in den jüngsten, wie in den ältesten Knötchen, in den primären Herden, wie in den jüngsten metastatischen Knötchen. Man findet die Parasiten nicht an Stellen, wo der Krebs einem deutlichen Degenerationsprozesse verfallen ist, und im Allgemeinen, mit wenigen Ausnahmen, fehlen die Parasiten da, wo reichliche Karyokinese im Gange ist."

Wenn wir zusammenfassen, so scheint es, dafs alle oben angeführten Autoren im wesentlichen dieselbe Form des angeblichen Parasiten beschreiben, aber unter ihnen herrscht keine gute Übereinstimmung in Bezug auf seinen Sitz und die Art seiner Vermehrung. Denn während Foà, Ruffer und Soudakewitch die Parasiten für ausschliefslich intracellular erklären, kommen sie nach Podwissozky und Sawtschenko auch aufserhalb der Zellen vor; Foà erklärt sie für immer intraprotoplasmatisch, nach Ruffer, Thoma und Sjöbring können sie auch im Kerne vorkommen, und während sie sich nach Foà durch Sporen fortpflanzen, so geschieht dies nach Ruffer durch direkte Teilung, und während sie nach Foà nicht vorkommen, wo deutliche Degeneration stattfindet, sagt Roncali (140), der eben diese Parasiten in einem Adeno-Carcinom des Ovariums gefunden hat, obgleich er sie Blastomyzeten und nicht Histozoen nennt, sie fänden sich auch an degenerierten Stellen.

4. Gregarina monocystidea (Rhopalocephalus carcinomatosus) von Korotneff.

Nach Korotneff (141) „erzeugt und verursacht das Vorkommen der Parasiten die Gefährlichkeit des Krebses. Ohne Parasiten ist der

Krebs eine unschädliche Geschwulst, welche nur aus lokalen und ganz zufälligen Gründen verderblich sein kann."

Nun ist dieser Parasit ein Protozoon, welches wegen seiner Gestalt, seines Baues und seines Mangels an Pseudopodien zu den Gregarinae monocystideae gerechnet und Rhopalocephalus genannt wird.

Dieses Protozoon erscheint unter drei Hauptformen, als Amöbe, Gregarine und Coccidium. Die Amöbe, Amoeba cachexica, ist pathologisch die wichtigste Form. Sie zeigt körniges Protoplasma und einen hellen Kern, sie ist sehr beweglich, wandert aus einer Stelle des Körpers in eine andere, nach Organen des krebskranken Individuums, welche keine Spur von einem Tumor zeigen, und sondert ein Toxin ab, welches die eigentümliche Krebsdyskrasie erzeugt. In einer späteren Periode wird die Amöbe stationär und nimmt die Form einer Kyste an, umgeben von den Krebszellen. Nun beginnt ihre Vermehrung: der Kern zerteilt sich, das Protoplasma verdickt sich um die Körnchen des zerfallenen Kernes und es bilden sich die Larven: Zooiten und Sporozooiten. Zu gleicher Zeit dringen die Leukozyten in die Kapsel der Amöbe ein, zerstören sie, und die Larven werden in Freiheit gesetzt.

Der Sporozooit ist ein länglicher Körper mit einer Kapsel und einem Kern; der Zooit dagegen ist ein ovaler Körper ohne Kapsel und mit einer Anhäufung von Körnchen in der Mitte.

Der Sporozooit verliert seine Kapsel und wird wieder zur Amöbe; der Zooit dagegen wird zur Gregarine oder zum Coccidium. Unter günstigen Ernährungsbedingungen kann er sich so stark vergröfsern, dafs er das Aussehen einer Gregarine annimmt, welche wegen ihrer Keulenform Rhopalocephalus genannt wird; er bildet einen sterilen Entwickelungszweig, der nicht mehr in den Entwickelungskreis eintritt, oder unter anderen, weniger günstigen Bedingungen in eine Zelle eindringen, sich daselbst inkystieren und die Form eines Coccidiums mit einem Kern in der Mitte annehmen kann. Dann erfolgt die Vermehrung des Coccidiums auf dieselbe Weise, wie die der Amöbe, nämlich durch Zerfallen des Kerns, Verdickung des Protoplasmas, Bildung von Larven, etc.

Der Zooit kann sich vor der Inkystierung durch direkte Spaltung vermehren, und dann werden die ihn umgebenden Zellen von ihm komprimiert und bilden eine Epithelialperle. Daher findet man in der Mitte jeder Epithelialperle nach Korotneff immer einen oder mehrere Zooiten.

Kurloff (142) beschrieb bald nachher aus einem Carcinom des Handrückens, das aus einer Wunde entstanden war, einen Parasiten, welcher einige Ähnlichkeit mit dem von Korotneff zeigte. So fand er im Protoplasma von zentralen Zellen junger Epithelialperlen ein Körperchen von rundlicher, länglicher, bisweilen unregelmäfsiger Gestalt, welches beim Wachstum den Zellenkern nach der Peripherie verschiebt, und in den äufsersten Fällen bleibt von dieser Zelle nur ein schmaler Kreis von Protoplasma übrig, an dessen Rand der abgeplattete Kern angeklebt ist. Zwischen dem Parasiten und dem Protoplasma der Zelle beobachtet man immer eine helle Zone, die Kurloff Vakuole nennt. Die Gröfse dieser Körperchen wechselt sehr bedeutend, denn es giebt sehr kleine und so grofse, dafs sie den Umfang der Krebszelle übertreffen. Sie färben sich intensiv mit Anilinfarben und behalten die Färbung auch nach der Entfärbung mit den Alkoholen, welche das ganze übrige Gewebe fast vollständig entfärben. Die gröfsten Formen zeigen einen bis drei körnige, stärker gefärbte Kerne, aber ohne Nucleoli und chromatische Filamente, ebenso körniges, bisweilen mit schwarzem Pigment bestreutes Protoplasma, und einen nicht scharfen und klaren, sondern höckerigen Umrifs, mit Vorsprüngen, welche bisweilen so auffallend sind, dafs sie sich aus der Wirtszelle hervordrängen und in die Zwischenräume zwischen Zelle und Zelle eindrängen. Bisweilen sind sie kurz und plump, bisweilen lang und dünn, bald gerade, bald spiralig.

Von den beschriebenen Formen bieten nur die mit einem einzigen, langen Filamente, und die jüngsten, in den Zellen eingenisteten, nach Kurloff viel Ähnlichkeit mit dem Rhopalocephaleus Korotneffs, welcher in dem Stadium seiner vollkommenen Reife wie ein dünnes, langes Band erscheint, mit keulenförmiger Verdickung am Ende, mit einem körnigen Nucleus ohne Nucleoli und ohne chromatische Filamente.

5. Amoebasporidium von Pfeiffer und Coccidium sarcolytum von Adamkiewicz.

Pfeiffer (143) nimmt an, dafs eine ganze Reihe von Zellen, welche immer als Epithelial- oder Bindegewebszellen des Stromas betrachtet worden sind, im Gegenteil echte Parasiten darstellen. Diese sollen in einer gewissen Phase ihrer Entwickelung das Aussehen von histologischen Elementen annehmen und sich, wie diese, durch indirekte Teilung vermehren. Die kleinen Zellen, welche sich im Krebs so häufig finden, und immer als eingewanderte Leukozyten betrachtet worden sind, wären nichts Anderes, als Zoosporen, welche das Gewebe infiltrieren. Nach

Pfeiffer „mufs der Krebsparasit den Zoosporen nahe stehen. Er gehört sicher nicht zu den Coccidien, nicht zu den Sarko-, Mikro- und Mixosporidien. Am ehesten ist er noch bei denjenigen Sporozoen zu suchen, für welche Aimé Schneider schon längst die Gruppe der Amöbosporidien aufgestellt hat."

Adamkiewicz (144) stützt sich auf spekulative Induktion, nicht auf experimentelle Deduktion, und geht noch weiter, als Pfeiffer, denn nach ihm ist die Krebszelle keine Epithelialzelle. Die Krebssubstanz ist kein Gewebe, die krebsige Geschwulst ist vielmehr ein Konglomerat von unzähligen Parasiten. Jede einzelne Krebszelle ist ein lebender Organismus, ein Parasit. Die Krebsparasiten, welche von Adamkiewicz Sarcolythen genannt werden, zeigen in ihren biologischen Eigenschaften eine gewisse Ähnlichkeit mit den Mikroorganismen der Infektionskrankheiten. Diese Ähnlichkeit besteht darin, dafs sie ebenso giftige Stoffe ausscheiden, ja sich sogar auf geeigneten Nährböden kultivieren lassen. Die giftige Eigenschaft der Krebse will Adamkiewitz durch Impfungen in das Kaninchengehirn nachgewiesen haben; wenn er nämlich nach ausgeführter Trepanation einem Kaninchen in die Gehirnsubstanz ein Stückchen einer krebsigen Geschwulst einimpfte, so starben diese Tiere ausnahmslos in wenigen Stunden, bis längstens drei Tagen. Wenn ein Medullakrebs eingeimpft wurde, gingen die Tiere schneller zu Grunde, als wenn man ein zellenarmes Carcinom verimpfte. Bei der Sektion des Gehirns findet man keinen Anhaltspunkt zur Erklärung des so schnell eintretenden Todes. Eine Infektion durch pyogene Mikroorganismen ist ausgeschlossen, da sich das Gehirn, auf Nährböden übergeimpft, vollständig steril erweist. Es bleibt daher nichts anderes übrig, als anzunehmen, dafs die Tiere zu Grunde gegangen sind an den giftigen Eigenschaften des inokulierten Krebsgewebes.

Zum Kultivieren der Krebsparasiten eignet sich nur ein lebender Nährboden. Kurze Zeit nach Einführung eines kleinen Würfels von Carcinom sterben die Tiere. Mikroskopisch findet man das ganze Gehirn durchsetzt von zahlreichen Krankheitsherden, welche sich durch destruktiven Charakter und kleinzellige Infiltration auszeichnen. Das implantierte Stückchen ist eigentümlich gequollen, manchmal transparent und zeigt auf mikroskopischen Durchschnitten zahlreiche Lücken und leere Alveolen. Die Rundzellen sind nichts anderes, als junge Krebszellen und sind so entstanden, dafs die Krebszellen aus dem implantierten Stückchen in die Gehirnsubstanz auswandern, sich irgendwo im Gehirn

festsetzen, sich rapide vermehren und das Gehirn zerstören. Das Gift, welches die Krebsparasiten produzieren, nennt Adamkiewicz Cancroin. Das Cancroin ist in seinen Eigenschaften identisch mit Neurin, und das letztere soll, wenn nicht heilend, so doch günstig auf das Carcinom wirken.

Diese Meinung von Adamkiewicz hat den Fehler, sich zum gröfsten Teil auf theoretische Betrachtungen zu stützen und zum geringsten auf Experimente; aufserdem erscheinen die ersteren durchaus nicht richtig, und die letzteren sind ganz verfehlt, wie Kopfstein (145) nachgewiesen hat:

1. Bei strenger Asepsis gelingt es, keimfreie Carcinomstückchen im Kaninchengehirn, oder auch in anderen Organen (Leber) zur Einheilung zu bringen. Die Versuchstiere gehen nicht zu Grunde an den Folgen einer giftigen oder destruktiven Eigenschaft des implantierten Krebsgewebes.

2. Tritt der Tod des Versuchstieres kurze Zeit nach der Implantation ein, so ist dieses Ereignis auf eine Infektion bei der Operation oder von Seiten des implantierten Krebsgewebes zurückzuführen.

VI. Haematozoon von Kahane.

Dies sind Parasiten, welche denen der Malaria sehr ähnlich und immer im Blut und in den neoplastischen Zellen Carcinomkranker anzutreffen sind. Kahane (146) versichert, unter dem Mikroskop den Vorgang ihrer Sporenbildung verfolgt und die Art ihres Verhaltens gegen Blutkörperchen und die neoplastischen Zellen genau beobachtet zu haben. Von diesen von Kahane beobachteten Parasiten kann man fünf Formen unterscheiden.

1. Form: Kleine Parasiten, 1 μ grofs, rund, mit starkem Lichtbrechungsvermögen, sehr beweglich, homogen, bisweilen zu einem oder zweien in roten Blutkörperchen eingeschlossen, aber meistens in verschiedener Zahl in deren Umgebung; in den neoplastischen Zellen nicht nachweisbar.

2. Form. Ebenfalls kleine Parasiten, 2—3 μ grofs, kreisrund, sehr beweglich, homogen, stark lichtbrechend, bisweilen endoglobulär, oft an rote Blutkörperchen angeheftet, meistens frei im Plasma; finden sich auch in den neoplasmatischen Zellen.

3. Form. Parasiten von mittlerer Gröfse, 3—4 μ grofs, oval mit undulatorischer Bewegung, kontraktil, fein körnig, schwach lichtbrechend, frei im Blutplasma, intracellulär im Tumor.

4. Form. Selten. Parasiten von mittlerer Gröfse, rund, mit glattem Umrifs, lebhafter rotierender Bewegung, sehr feinem, mit stark lichtbrechenden Körpern durchsetztem Plasma. Frei im Blute.

5. Form. Grofse Parasiten von 8—10 μ, rund oder oval, mit feinkörnigem, bald hellerem, bald dunklerem Plasma, sehr wenig beweglich und wenig lichtbrechend, frei im Blut, in grofser Zahl bei Krebskachexie vorhanden, selten in den Zellen des Tumors anzutreffen. Dies soll die Mutterform sein, von welcher die Formen 1, 2, 3 abstammen. Nach Kahane ist es möglich, dafs die Parasiten zuerst in die Epithelzellen eindringen, sie zur Sprossung reizen, dann in das Blut auswandern, und die Erscheinungen der Anämie und fortschreitenden Kachexie hervorbringen.

In der That hat bis jetzt, soviel ich weifs, noch niemand etwas Ähnliches im Blute Krebskranker gesehen, und doch ist nach der eigenen Aussage des Autors die Methode, um alle diese Formen deutlich zu machen, sehr einfach, geradezu primitiv, und der Befund müfste konstant sein. Ich habe Versuche angestellt, um die Angaben dieses Autors zu kontrollieren, aber, offen gestanden, habe ich niemals etwas Ähnliches gesehen. Lichtbrechende Körper innerhalb und aufserhalb der roten Blutkörperchen mit lebhafter, rotatorischer Bewegung habe ich in hängenden Tropfen sehr viele angetroffen, aber nicht blos im Blute von Krebskranken, sondern in dem von allen Individuen, welche an Krankheiten leiden, die Anämie und Kachexie verursachen, und deren rote Blutkörperchen leicht besonderen Veränderungen ausgesetzt sind. Ich sehe darin nur das Absterben von Blutkörperchen und durchaus keine Parasiten oder deren Sporen.

VII. Krebsparasit nach Nepveau.

Dieser Autor (147) findet im Krebs drei Arten von Elementen:

1. Sporen. Kleine durchscheinende Körperchen, besonders in der Umgebung sowohl der in Entwickelung begriffenen als auch der sporiferen Zellen liegend, welche sie wie ein Wölkchen umgeben.

2. Sporoidzellen. Kleine Zellen mit gefärbtem Kern, bald vereinzelt, bald in verschiedener Zahl vereinigt in amöboiden Zellen.

3. Spezielle Zellenbildungen, und zwar α) Kystenzellen, mit drei oder mehr kleinen Zellen im Innern. β) Gefensterte Zellen, mit nucleolären, freien oder nicht freien, amöboiden Massen. γ) Sprossende Zellen, welche die Karyokinese nicht ganz erklärt. δ) Zellen, welche ihrem äufseren Aussehen nach Hydatiden ähneln.

ε) Zellen mit gestreiftem Rand, und ζ) endlich längliche Körper, aussehend wie Bazillen, aber Riesenbazillen, deren Gestalt dem Amoebidium parasiticum Balbianis ähnelt. Alle diese Erscheinungen erklären sich nach Nepveau nicht völlig durch Karyokinese, auch nicht durch die atypische, noch durch unbestimmte Teilung des Kernes und des Kernkörperchens, noch kann man, um sie zu erklären, an chromatische Granulationen, an solche von Eleidin, oder an aus degenerierenden Massen entstandene denken. Diese Erscheinungen erklären sich besser durch die Annahme eines Sporozoen im Krebse, dessen sämtliche Eigenschaften noch nicht vollständig bekannt sind. Aber Nepveau schliefst nicht aus, dafs aufser einem Histozoon auch Bakterien Ursache des Krebses sein können, denn er schliefst „amibiens sporozoaires et bactériens feraient du cancer une néoplasie de nature parasitaire.“

3. Blastomyzeten. Der erste, der die Theorie aufgestellt hat, Blastomyzeten könnten die Ursache des Krebses sein, war Russell (148). Dieser Autor färbte Krebsschnitte in einer Lösung von Fuchsin mit Phenylsäure und mit Jodgrün, und fand in den Zellen stärker lichtbrechende, runde, homogene Körper von verschiedener Gröfse und auf verschiedene Weise gruppiert, die sich mit Fuchsin intensiv färbten. (Daher der Name: Fuchsinophile Körper.)

Unter dem Einflufs der Hypothese von der parasitischen Natur des Krebses stand Russell nicht an, diese von ihm entdeckten Körper für die echten Parasiten des Carcinoms zu halten, und diese seine Meinung wurde sehr günstig aufgenommen, obgleich Cazin (149), der sie vor Russell gesehen und beschrieben, nachgewiesen hatte, dafs sie von hyaliner Degeneration des Zellprotoplasmas herrührten.

In der Folge fand Niesser (150) im Blute einer an Uteruskrebs operierten Frau einen Blastomyzeten, der in den Kulturen sich so gruppierte, dafs er krebsigen Zellnestern ähnlich war; er hielt ihn für den Parasiten des Krebses und nannte ihn Cladosporium cancerogenes, oder kürzer Canceromyces.

Im verflossenen Jahre studierte Otto Busse (151) ein weiches Sarkom von der Tibia einer Frau und fand darin „neben den vielen Riesenzellen, welche als solche des Sarkoms diagnostiziert wurden, viele helle, glänzende, runde oder ovale Körperchen, deren Gröfse zwischen der eines kleinen Zellkernes und der einer Leberzelle schwankte;

Körperchen wurden zuerst von Grawitz als zu den Microsporidien gehörig, denn als Cornaliasche Körper oder Coccidien angesehen, und später infolge von positiven Resultaten der Kulturversuche von Löffler als zu einer Art pathogener Sprofspilze gehörig erklärt. dabei lagen sie entweder frei, oder innerhalb der Riesenzellen. Diese

Bald darauf suchte Sanfelice (152) nach Blastomyceten, welche man in den Säften einiger Früchte antrifft, und fand einen solchen, den seiner ersten Gruppe, im Saft von Orangen und Limonen. Er inokulierte seine Reinkultur in das Peritonäum von kleinen Meerschweinchen „und diese starben nach 20 bis 30 Tagen mit folgendem anatomisch-pathologischen Befunde: „die Inguinal- und Achseldrüsen sind stark vergröfsert; die Milz ist gleichfalls vergröfsert und zeigt gelbliche, ziemlich über die Oberfläche erhabene Flecken von verschiedener Ausdehnung; die Leber, ebenfalls vergrössert, zeigt im Parenchym sowohl, als an der Oberfläche dieselben Flecken, wie die Milz; für die Nieren gilt das gleiche, das grofse Epiploon ist gewöhnlich in seiner ganzen Ausdehnung mit zahlreichen, gelblich weifsen Knötchen besät, deren Gröfse zwischen der eines Hanfkorns und einer Erbse schwankt. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind sehr geschwollen. Die Lungen sind gröfser, als im normalen Zustande, zeigen Hepatisation, und an der Oberfläche von Schnitten durch sie gewahrt man ganz ähnliche, gelblichweifse Strecken oder Flecken, wie bei Milz, Leber und Nieren. Im Gehirn, am Herzen und an den Nebennieren bemerkt man keine makroskopischen Veränderungen."

„In Präparaten, die von den verschiedenen Organen im frischen Zustande hergestellt wurden, sieht man zahlreiche Hefezellen, deren Aussehen etwas verschieden von denen in den Kulturen ist. Sie sind rund, verschieden grofs und besitzen eine doppelt konturierte, lichtbrechende Membran. Die Dicke der Membran variiert sehr. An gewissen Zellen, grofsen sowohl, wie kleinen, ist sie dermafsen dick, dafs im Zentrum nur ein ganz kleiner Raum für das hyaline Protoplasma übrig bleibt. Bei anderen Zellen wieder, ebenfalls grofsen wie kleinen, ist sie weniger dick, zeigt aber eine Zusammensetzung aus zwei Substanzen, einer äufseren, regelmäfsig angeordneten und das Licht stärker brechenden, und einer inneren, weniger stark lichtbrechenden, und mit unregelmäfsiger Begrenzung nach innen zu. Der protoplasmatische Körper dieser Hefezellen besteht aus zwei Teilen, einem hyalinen und einem lichtbrechenden. Das lichtbrechende Protoplasma bildet entweder ein

zentrales Korn, oder ist in Gestalt sehr kleiner Körnchen entweder auf das Zentrum beschränkt, oder auch im Zellkörper verteilt. Es kann in letzterem Zustande einen Fleck bilden, der von einem Halo des hyalinen Protoplasmas, oder auch von einem peripherischen Ringe desselben umgeben wird, der bei seiner dichten Anlagerung an die Membran den Eindruck einer doppelten Membran hervorrufen kann. Endlich können die Körnchen auch einen entweder wandständigen, oder zentralen Halbmond bilden. In den Präparaten, die von frischem Herzblute angefertigt werden, sind keine Hefenzellen zu sehen."

In dieser ersten Note legt sich Sanfelice die Frage vor, ob diese Blastomyzeten etwas mit den Parasiten des Krebses zu thun haben können, welche von verschiedenen Autoren in letzter Zeit beschrieben worden sind, und verspricht weitere Untersuchungen. Diese werden besser die pathogene Natur dieses Sprofspilzes nachweisen und zeigen, ob die völlige Übereinstimmung in der Form, welche zwischen diesen Parasiten und denen, welche bisher beim Krebse gefunden und für Coccidien gehalten wurden, besteht, einer Identität der Spezies oder des Genus entspricht, oder nicht.

Während Sanfelice mit diesem seinem Blastomyzeten experimentierte, und ehe seine Untersuchungen veröffentlicht worden waren, stiefsen Maffucci und Sirleo (153) zufällig auf ein anderes, ähnliches Ferment. Diese Autoren fanden bei der Autopsie eines an Marasmus infolge einer Einimpfung in das subkutane Bindegewebe von Leber des Embryos einer tuberkulösen Mutter gestorbenen Meerschweinchens die linke Lunge nach der Spitze zu vergröfsert, von graulicher Farbe und weicher Konsistenz. Beim Durchschnitt sah sie aus wie mixomatöses Gewebe und liefs beim Drücken aus der Schnittfläche eine filamentöse Substanz ausfliefsen. Die rechte Lunge war stark kongestioniert, aber makroskopisch frei von den an der Spitze der linken Lunge angetroffenen Läsionen. Die Drüsen des Mediastinums waren stark vergröfsert, von weicher, gelatinöser Beschaffenheit, und zeigten im Durchschnitt dasselbe Aussehen, wie die Spitze der linken Lunge. Die frische Untersuchung des Detritus, welcher aus der Oberfläche des Durchschnittes durch die linke Lungenspitze und aus den Mediastinaldrüsen austrat, zeigte folgende histologische Beschaffenheit: einige Elemente hatten das Aussehen von angeschwollenen Epithelzellen, andere das von Leukozyten; in den Epithelzellen sah man, aufser dem nach der Peripherie der Zelle gedrängten Kerne, Zelleinschlüsse, einige so

grofs wie ein Leukozyt, und andere gröfsere. Diese hatten einen scharfen, doppelten Umrifs mit körnigem, schwärzlichem Kerne und einer hyalinen Zone, welche den doppelten Umrifs von dem Reste des Zellprotoplasmas abgrenzte. Viele von den Elementen mit doppelten Umrifs lagen frei zwischen den oben beschriebenen histologischen Elementen. Die Autoren haben aus einer langen Reihe von Tierexperimenten folgende Schlüsse gezogen:

1. Es gibt einen pathogenen, auf den gewöhnlichen Kulturböden kultivierbaren Blastomyzeten (Saccharomyces niger) weil er schwarzes Chromatin besitzt), welcher die Eigenschaft hat, Neubildungserscheinungen chronischer Art hervorzurufen, dessen Zellprodukte fähig sind, von der Stelle der Neubildung zu den Lymphdrüsen auszuwandern. Er lebt aufserhalb und innerhalb der Zellelemente und wandert allein, oder mit den Elementen der Neubildung aus.

2. Dieser Parasit kann die Zellen zerstören, in denen er sich einnistet, wie er auch andererseits von diesen zerstört werden kann, sodafs man ein durch ihn erzeugtes, pathologisches Produkt finden kann, worin er nicht vorhanden ist.

Die Autoren halten sich jedoch nicht für berechtigt, weder in positivem noch im negativen Sinne, eine Behauptung über die Beziehungen aufzustellen, in welchen dieser Blastomyzet, welcher in den Epithelzellen der Lunge des Meerschweinchens lebt, zu den Zelleinschlüssen stehen kann, welche man heutzutage für parasitische Formen in den epithelialen Neubildungen (Carcinomen) hält. Sie machen nur darauf aufmerksam, dafs eine der Formen der Zelleinschlüsse heutzutage mit voller Sicherheit einem wohlbekannten Parasiten zugeschrieben werden kann, welcher ein Blastomyzet und nicht ein Histozoon ist, und dafs viele Formen, welche von anderen als Degenerativformen des Protoplasmas der Elemente des Epithelioms betrachtet werden, zum Teil nach diesen Untersuchungen für echte Parasiten angesehen werden können. So wird man bei künftigen Untersuchungen über die Tumoren infektiver Natur sicher nicht die Histozoen aufser Acht lassen, aber auch den Blastomyzeten Rechnung tragen.

Aber während Maffucci und Sirleo sich nicht für berechtigt halten, sich mit Entschiedenheit über die Frage auszusprechen, ob die Blastomyzeten in Beziehung zu den Zelleinschlüssen der Carcinome stehen, welche von einigen für Parasiten gehalten werden, so glaubt Roncali dazu völlig autorisiert zu sein, nur weil er bei Vergleichung

seiner Präparate von einem Adeno-Carcinom des Ovariums mit den Präparaten Sanfelices von Blastomyzeten enthaltenden Geweben, seine eingeschlossenen Körper den Blastomyzeten ähnlich findet, und weil beide auf dieselbe Art gegen eine bestimmte Färbungsweise reagieren.

Roncali (154) fand also in einem Adeno-Carcinom des Ovariums Körper, zum gröfsten Teil rund, mit einfachem oder doppeltem Umrifs der Kapselhülle, mit im allgemeinen homogenem und stark lichtbrechendem, bisweilen auch körnigem, oder stark gefärbtem, chromatischem Protoplasma (Kerne), welcher in der Mitte des Parasiten, oder exzentrisch auf einer Tangente an der Kapselhülle liegen kann. Diese Körper vermehren sich durch Knospung.

„Diese meine Parasiten," schreibt Roncali, „sind nicht von tierischem, sondern von pflanzlichem Ursprung, es sind Blastomyzeten, echte Hefen, denn wenn man den gröfsten Teil der Figuren der meine Arbeit begleitenden Tafel mit den Figuren 1, 3, 7, 10, 20 und 21 der Tafel VII Sanfelices vergleicht, springt die Ähnlichkeit der Form meiner Parasiten mit Sanfelices Blastomyzeten jedermann in die Augen. Aber meinen Figuren ähneln nicht nur denen Sanfelices, sondern auch vielen der in den verschiedenen Monographien über die Ätiologie der bösartigen Tumoren abgebildeten Figuren. (Denen von Sjöbring, Soudakewitch, Ruffer und Plimmer, Otto Busse, Vedeler etc.)"

Roncali hält sich nicht für berechtigt, mit Entschiedenheit diese seine Parasiten für die wirkliche, ätiologische Ursache seines Adeno-Carcinoms zu erklären, obgleich eine Anzahl von Gründen, die er anführt, ihn dazu veranlassen würde. Er kann jedoch mit Sicherheit sagen, dafs von den verschiedenen Autoren, welche Körper in Carcinom- oder Sarkomzellen eingeschlossen gesehen haben, wirklich alle, mit wenigen Ausnahmen, echte Parasiten wahrgenommen haben; aber nicht alle hätten das Richtige getroffen, als sie diesen Parasiten ihre Stelle im organischen Reiche anwiesen. Sie hätten Blastomyzeten gesehen, aber in falschem Vorurteil befangen, Sporozoen zu sehen geglaubt, sich nun auf die Suche nach Sporen und Sporokysten begeben, und da sie keine fanden, weil sie eben nicht vorhanden sind, so haben diese Forscher solche Parasiten als verschiedene körnige und hyaline Degenerationsprozesse, sowohl des Cytoplasma, als des Karyoplasma erklärt.

Neuerlich ist Sanfelice (155) wieder auf diese Frage über die Blastomyzeten als Ursache bösartiger Geschwulste zurückgekommen

und versichert in einer zweiten vorläufigen Mitteilung, es sei ihm gelungen, durch Inokulation einer Reinkultur von Blastomyzeten in die Milchdrüse einer Hündin Zell-Neubildungen mit einer solchen Anordnung der Elemente hervorzubringen, dafs sie an die in Carcinomen beobachteten erinnerten; infolge der an der Inokulationsstelle entstandenen Neubildung sei dann eine Reproduktion durch Metastase im Darm, in den Nieren und in der Milz eingetreten.

Ich werde in dem dritten Teile dieser Arbeit über diese neue Hypothese sprechen, dafs der Krebs nicht von einem Sporozoen, sondern von einem Blastomyzeten verursacht werden könne, nach der ausführlichen Vorlegung meiner Orginaluntersuchung über diesen Gegenstand.

Ich will nicht unterlassen, bei dieser synthetischen Übersicht des gegenwärtigen Zustandes unserer Kenntnis von der Ätiologie des Carcinoms, noch eine andere Hypothese zu erwähnen, welche von bedeutenden Autoren aufrecht erhalten wird; darnach verdankte der Krebs seine Infektionsfähigkeit nicht diesem oder jenem besonderen Parasiten, sondern die Krebszelle selbst sei das infizierende Element.

Odénius hat diese Hypothese zuerst aufgestellt, und sie wurde dann von Brault, Bard, Fabre, Dansac, Guelliot und neuerlich von Critzmann angenommen und verteidigt.

Odénius (156) behauptet, die Krebszellen könnten fortleben und proliferieren, wenn sie an eine andere Stelle versetzt werden; daher entstehe jeder Tumor aus einer Zelle, welche einfach an der Stelle, wo der Tumor entsteht, durch den Blutstrom (Sarkom) oder den Lymphstrom (Carcinom) niedergelegt worden sei.

Bard (157) hält für die notwendige Bedingung der Entwickelung eines sekundären Knötchens die einfache Übertragung einer Zelle des primitiven Tumors an die Stelle, und alle sekundären Knötchen wären nur „des colonies de peuplement fondées par des cellules émigrantes,“ und die Gewebe der Stelle, wo sie entstehen, nähmen keinen direkten Anteil an ihrer Bildung, sondern lieferten nur das accessorische Gewebe der Geschwulst.

Nach Critzmann (158) besteht der Krebs aus Zellen, welche alle Eigenschaften echter Parasiten aufweisen, und wie diese, sind sie fähig, im Übermafs zu sprossen, die normalen Gewebe zu zerstören, in ihrem Innern toxische Substanzen abzusondern, welche die eigentümliche Krebs-

kachexie hervorbringen, und sich nicht nur auf demselben Organismus, sondern auch auf einem anderen einzunisten und zu vermehren.

Aber diese Hypothese ist ungenügend, wie die, welche nach der Bemerkung won Ledoux-Lebard (159) unerklärt läfst, warum Zellen, welche bis dahin eine normale Entwickelung durchmachten, in eine Periode von solcher Thätigkeit, von so lebhafter Sprossung eintreten, dafs sie die Geschwulst hervorbringen. Aber wenn man nach Castueil (160) einen speziellen Krebsparasiten annimmt, könnte man vermuten, diese besondere Abänderung der Ernährung und Zellenbildung rühre von ihm her, und die für sich selbst nicht infizierende Zelle werde es durch die Sekretionsprodukte des Parasiten, die sie in sich aufnimmt; denn aufserdem könnte die Zellen-Proliferation nur gutartige Tumoren hervorbringen und zuletzt nur eine einfache Hypertrophie verursachen.

Litteraturverzeichnis.

Erster Teil.

(1) Lebert. Traité pratique des maladies cancéreuses. Paris 1851.
(2) Peyrilhe. Dissert. academica de cancro. Paris 1774.
(3) Broca. Des tumeurs. Paris 1866.
(4) Schleiden. Beiträge zur Phytogenesis. Müller's Arch. 1838.
(5) Schwann. Mikrosc. Untersuch. über die Übereinstimmung in der Structur etc. 1839.
(6) Robin. Art. Cancer in Diction. Systen. 1865.
(7) Virchow. Cellulär Pathologie. 1859.
(8) Thiersch. Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipzig 1865.
(9) Bazin. In Verneuil (11).
(10) Hardy. In Verneuil (11).
(11) Verneuil. Diathése neoplasique. Revue scientif. Paris 1884.
(12) Ricard. In Andrè (13) p. 93.
(13) Andrè. Parenté clinique du cancer et du fibrome. Atti dell' XI congr. med. intern. Sez. Patol. gen. p. 91.
(14) Trasbot. Sur les conditions du developpement des tumeurs etc. Atti dell' XI congr. medico intern. Sez. Patol. gen. p. 72.
(15) Pignè. In Durante (17) p. 1.
(16) Remak. Müller's Arch. 1852.
(17) Durante. Intorno alla risposta critica del Prof. Foà al lavoro del Dott. D'Anna. Policlinico Vol. II. Chir. Fasc. I.
(18) Cruveilhier. Anat. pathologique. Tom. V. Paris 1832—1842.
(19) Heschel. In Durante (17) p. 2.
(20) His. Untersuch. über die erste Anlage des Wirbelthierleibes etc. Leipzig 1865.
(21) Virchow. Traité des tumeurs. Traduct franç. 1867.
(22) Lücke. Das Carcinom. Erlangen 1867.
(23) Durante. Loc. cit. (17) und Arch. di Palasciano, 28 maggio 1874.

(24) Cohnheim. Vorlesungen über allg. Pathologie.
(25) Bard. Anat. pathologique. Paris 1890.
(26) Critzmann. Thèse de Paris. Masson éd. 1894.
(27) Guelliot. La question du cancer, etc. Union méd. du Nord-Est. 1891.
(28) Demarquay. In Castueil (40), p. 36.
(29) Langenbeck. Sem. med. p. 42, 1893.
(30) Czerny. In Castueil (40), p. 36.
(31) Durante. In D'Anna (81), p. 60.
(32) Bruardet. In Castueil (40), p. 36.
(33) Richard Budd. Is cancer contagious. Lancet, 1887, p. 1091.
(34) Andrè. Loc. cit. (13).
(35) Dève. In Castueil (40), p. 36.
(36) Molliere. Ibid.
(37) Andrè. Loc. cit. (13), p. 98.
(38) Donezan. In Andrè (13), p. 99.
(39) Demarquay. Loc. cit. (28).
(40) Castueil. Contribution á l'étude de la pathogénie des cancers. Thèse de Paris 1894.
(41) Barthélemy. Annales médico-chirurgicales. Paris 1885.
(42) Winter Blyth. In Castueil (40), p. 37.
(43) Lucas. Lancet, 12 nov. 1887.
(44) Hyvert. De l'inoculation cancéreuse. Thése de Montpellier. 1872.
(45) Kauffmann. In Castueil (40), p. 36.
(46) Lücke. Beiträge zur Geschwulstlehre. Virch. Arch. Bd. XXXV.
(47) Ricard. In Castueil (40), p. 34.
(48) Klebs. In Cazin et Duplay (66).
(49) Spiegelberg. In Castueil (40), p. 34.
(50) Valdeyer. In Castueil (40), p. 36.
(51) Arnaudet. Le cancer dans une commune de Normandie. Union méd. 1889; und: Le cancer en Normandie. Normandie méd. 1891.
(52) Brunon. Enquête sur le cancer en Normandie. Semaine méd. 1892.
(53) Desplous. In Castueil (40), p. 38.
(54) Roy. Ibid.
(55) Lucas-Championnière. De la fréquence du cancer dans les campagnes. Journal de Méd. et Chir. prat. 1889.
(56) Marrichon. In Castueil (40), p. 38.
(57) Alibert. In Cazin (Des origines et des modes de transmission du cancer. Paris 1894.)
(58) Hahn. Ueber Transplantation von carcinomatöser Haut. Berl. klin. Wochenschr. 1888.
(59) Cornil. In Bulletin de l'Acad. de méd. de Paris. 3. Sec. tom. XXV, 1891.
(60) Senn. Bacteriologie chirurgicale, trad. par Broca, p. 296, 1890.
(61) Cadiot, Gilbert und Roger. In Trasbot (14), p. 83.

(62) Cornil. Atti XI. Congresso medico intern. di Roma: sez. Patol. generale; discussione sul Cancro, p. 105.
(63) Peyrilhe. Loc. cit. (2).
(64) Schweninger. Moniteur médical. 1890.
(65) Klébs. Deutsch. Med. Wochenschr. 1890, n. 32.
(66) Cazin et Duplay. Tumeurs éxpérimentales chez les animaux. Atti XI. Congr. med. intern. Sez. Pat. gener. p. 103.
— Des greffes cancéreuses Sem. méd. 1892, n. 9.
— Contagion et inoculation du cancer. Sem. méd. 1893, n. 42.
(67) Valentin. In Cazin (66).
(68) Vogel. Ibid.
(69) Weber. Ibid.
(70) Dubuisson. In Semaine médicale n. 42, 1893 und in Cazin (57).
(71) Hyvert. Loc. cit. (44).
(72) Chatin. In Semaine médicale n. 42, 1893.
(73) Henocque. Ibid.
(74) Billroth. In Cazin (57).
(75) Villemin. Moniteur médical. 1890.
(76) Cothin. In Arcangeli (Alcune ricerche sulla infettività de' tumori maligni). Atti della soc. it. di chir. 1892, p. 137.
(77) Shattock. In Cazin (57).
(78) Pawlowsky. Disc. sul cancro. Atti XI. Congr. med. intern. Sez. Pat. gen. p. 105.
(79) Fischel. Fortschr. der Medicin. 1892, 1. gennaio.
(80) Boinnet. Marseille médical. 1894, n. 13.
(81) D'Anna. L'etiologia del Cancro, etc. Estratto dal Vol. I., chir. Fasc. 10 e 11 del Policlinico.
(82) Arcangeli. In D'Anna (81), p. 6.
(83) Mayet. Comp. rend. de l'Acad. des Scienc. 1893, 5 juni.
(84) Frankotte et Rechter. Recherches expér. sur le cancer. Sem. méd. 1892.
(85) Firket. Des greffes sarcomateuses en series. Sem. méd. 1893.
(86) Langebeck. In Sem. médicale, 1893, n. 42, p. 329.
(87) Follin et Lebert. Ibid.
(88) Weber. In Cazin et Duplay (66).
(89) Gouyon. Thèse de Paris — und in D'Anna, loc. cit. (81) p. 59.
90) Eiselsberg. Ueber einen Fall von erfolgreicher Transplantation etc. Wien. klin. Wochenschr. 1890, n. 48.
(91) Quinquaud. In Sem. méd. 1893, n. 42.
(92) Hanau de Saint-Gall. Erfolgreiche experim. Übertragung von Carcinom. Fortschr. d. Medic. 1889.
(93) Thiroloix. Bull. de la Soc. anatom. de Paris 1892.
(94) Trasbot. Loc. cit. (14) p. 83.

(95) Rappin. Sur le microbe du Carcinome. C. R. de la Soc. de Biol. 1887 n. 40.
(96) Scheuerlen. Über die Aetiologie des Carcinoms. Deut. med. Wochenschr. 1887 n. 48.
(97) Lampiasi. Sulla natura parassitaria dei tumori cancerosi. Riforma medica, 1888.
(98) Freire. Centr. f. Bakt. und Paras. Bd. III. 1888, p. 46.
(99) Ferraro. In D'Anna (81), p. 8.
(100) Franke. Über Ätiologie und Diagnose von Sarcom und Carcinom. Münch. med. Woch. 1887 n. 4.
(101) Bernabei e Sanarelli. Prime ricerche batteriol. sul cancro. Arch. Ital. di Clin. med. 1888, n. 1.
(102) Landerer. Patol. e terapia chirurgica. Trad. Dandolo 1887, p. 279.
(103) Schill. Deut. med. Wochenschr. 1887, n. 48, s. 1034.
(104) Ballance and Shattock. Royal Society, vol 48, 1890. p. 392.
(105) Senger. Studien zur Aetiologie des Carcinoms. Berliner klin. Wochensch. 1888, n. 10.
(106) Pfeiffer, A. Der Scheuerlen'sche Krebsbacillus, ein Saprophyt. Deut. med. Wochensch. 1888, n. 11.
(107) Makara. Untersuchungen über die Aetiologie des Carcinoms. Deut. med. Wochensch. 1888, n. 31.
(108) Ribbert. In D'Anna (81), p. 8.
(109) Sanquirico. Sul cosidetto bacillo del Cancro. Boll. cult. sc. med. Siena 1888, v. 3.
(110) Sanquirico e Sanarelli. Altre ricerche batteriol. sul carcinoma, id. id. n. 7.
(111) Baumgarten. Ueber Scheuerlen's Carcinombacillus. Centr. f. Bakt. u. Paras. Bd. III, 1888.
(112) Koubassoff. In Centr. f. Bakt. u. Paras. Bd. VII, n. 10. 1890.
(113) Fabre-Domergue. Discussion de l'origine coccidienne du Cancer. Ann. micrógr. T. II, 1894.
(114) Darier. De la psorospermose folliculaire végétante. Ann. de Derm. et Syph. 1889, n. 7.
(115) Darier. Sur une nouvelle forme de psorospermose ou maladie de Paget. Soc. de Biol. 13 Avr. 1889.
(116) Wickham. Maladie de peau dite maladie de Paget. Thése de Paris 1890.
— Anat. pathol. et nature de la maladie de Paget. Arch. de Med. expér. 1890.
(117) Vincent. Les psorospermes dans l'épithélioma pavimenteux. Ann. microp. 1890, T. III.
(118) Hache. Les coccidies dans les cancers épithéliaux. C. R. de la Soc. de Biol. 1890, p. 137.

(119) Neisser. Ueber das Epithelioma (sive Molluscum) contagiosum. Viert. f. Derm. u. Syph. 1888, Heft IV.
(120) Pfeiffer L. Discuss. über Psorospermosenlehre. Cong. der Deut. Derm. etc. zu Leipzig, 1891.
(121) Ziegler. In Lehrbuch der allgem. path. Anat.: Epithelioma contagiosum.
(122) Albarran. Sur des tumeurs épithéliales contenant des psorospermies. C. R. de la Soc. de Biol. 5 Avril, 1889.
(123) Noeggerath. Beiträge zur Structur und Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden, 1892.
(124) Clarke. A case of psorospermial cysts etc. Trans. of the Pat. Society of London, 1892, p. 94.
(125) Thoma. Ueber eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome. Forts. d. Med. 1889, Bd. VII.
(126) Nils Sjöbring. Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Forts. d. Med. 1890, Bd. VIII.
(127) Foà. Sopra alcuni corpi inclusi nelle cellule cancerose. Gaz. medica di Torino 1891, n. 36.
(128) Soudakewitch. Recherches sur le parasitisme intracellulaire etc. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892.
(129) Metschnikoff. Note au sujet du memoire de M. Soudakewitch. id. id.
(130) Podwyssozki u. Sawtschenko. Ueber Parasitismus bei Carcinomen etc. Cent. f. Bakt. u. Par. 1892, Bd. XI.
(131) Sawtschenko. Weitere Untersuch. über schmarotzende Sporozoen in den Krebsgeschwülsten. Ibid. Bd. XII.
(132) Foà. Ueber die Krebsparasiten. Ibid. 1892, Bd. XII.
(133) Ruffer and Walker. On some parasitic Protozoa found in cancerous tumours. Journ. of path. and bact., October 1892.
(134) Ruffer and Plimmer. Further researches on some parasitic Protozoa found in cancerous tumours. Ibid. Vol. I und II, 1893.
(135) Kursteiner. Beiträge zur path. Anat. der Papillome etc. Virch. Arch. 1893, Bd. CXXX.
(136) Clarke. Observations on the Histology of Cancer. Centr. f. Bakt. u. Par. Bd. XVI n. 7, 1894.
— Sporozoa in Sarcoma. Centr. f. Bakt. u. Paras. Bd. XVI n. 20, 1894.
(137) Galloway. Parasitisme of Protozoa in Carcinoma, Lancet, 1893. n. 5.
(138) Cattle. Observ. on the cell-enclosures met with in carcinoma. Bresl. med. Journ. October 1893.
(139) Foà. Rapport sur l'étiologie du cancer. Atti dell' Xl congr. med. int. Sez. Pat. gen. p. 60.
(140) Roncali. Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adeno-carcinoma della glandola ovarica. Policlinico Vol. II. Ch. Fasc. 4.
(141) Korotneff. Sporozoen als Krankheitserreger etc. Berlin 1893, Hf. I.
(142) Kurloff. Zur Lehre von den Carcinomparasiten. Centr. f. Bakt. u. Paras. 1894, Bd. XV.

(143) Pfeiffer (in Weimar). Der Parasitismus des Epithelialcarcinoms. Ibidem 1893, Bd. XIV.
(144) Adamkiewicz. Untersuch. über den Krebs etc. Wien 1892.
(145) Kopfstein. Ueber Implantation von frischem Krebsgewebe in das Kaninchengehirn. Wien. med. Wochenschr. 1893 n. 29 e 30.
(146) Kahane. Weitere Mitteilungen über das Vorkommen lebender Parasiten im Blute und in Geschwulstzellen bei Carcinomatösen. Centr. f. Bakt. u. Par. 1894, Bd. XV n. 17.
(147) Nepveau. Parasites dans le cancer. Arch. de Méd. éxp. 1894 n. 1.
(148) Russell. An Address on a characteristic organism of cancer. Brit. med. Journ. 1890.
(149) Cazin. Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires. Journ. de l'Anat. et de la Phys. 1890.
(150) Niesser. Der Krebserreger. Centr. für med. Wissensch. 1894, S. 370.
(151) Busse. Ueber parasitäre Zelleneinschlüsse und ihre Züchtung. Centr. f. Bakt. u. Paras. 1894, p. 175.
(152) Sanfelice. Ueber eine für Tiere pathogene Sprosspilzart etc. Ibid. Bd. XVII, p. 113, 1895.
(153) Maffucci e Sirleo. Osservazioni ed esperimenti intorno ad un Blastomicete patogeno, con inclusione dello stesso nelle cellule dei tessuti patologici. Policlinico. C. II. fasc. 3. 1895.
(154) Roncali. Loc. cit. (140).
(155) Sanfelice. Sull' azione patogena dei Blastomiceti come contributo all' etiologia dei tumori maligni. Policlinico. C. II. fasc. 5. 1895.
(156) Odénius. Nord méd. Arch. 1881.
(157) Bard. Loc. cit. (25) p. 21 und 23.
(158) Critzmann. Loc. cit. (26).
(159) Ledouy-Lebard. Arch. gén. de Méd. 1885.
(160) Castueil. Loc. cit. (40) p. 61.

Zweiter Teil.

Histologische Untersuchungen.

Kapitel I.

Untersuchungsmethoden.

Inhalt: *Untersuchungsmaterial. — Spezielle Untersuchungsmethoden* I) *Spezielle Härtungsmethode (Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäuremischung.)* II) *Spezielle Färbungsmethoden.* α) *Karmin und Pikronigrosin,* β) *Methylenblau und Eosin.* γ) *Malachitgrün, saures Fuchsin, Nigrosin oder Martius'sches Gelb,* δ) *Saures Fuchsin und Pikronigrosin.* ε) *Saures Hämatoxylin und Lichtgrün.* ζ) *Saures Hämatoxylin und saures Fuchsin.*

Ich habe mehr als fünfzig Karzinome untersucht, von denen die meisten von Lebenden und nur wenige von Leichen stammten, nämlich: **Untersuchungsmaterial.**

7 Epitheliome der Lippe,

2 Epitheliome des Augenlids,

1 Epitheliom des Penis,

4 Epithelialkrebse mit flachen Zellen der unteren Gliedmafsen,

8 Epithelialkrebse mit Cylinderzellen des Darms (1. des Dünndarms, 2. des Dickdarms, 3. der Cardia und 4. des Pylorus),

3 Adeno-Carcinome (infektiöse Papillome) der Eierstocksdrüse,

4 einfache Carcinome, und

10 skirhöse Carcinome der Brustdrüse,

1 colloides Carcinom des Ovariums,

2 primäre Carcinome aus der Lunge,

3 Krebse und Cirrhosen der Leber,
1 Carcinom der Blase,
7 Krebse des Uterus,
1 gelatinöses Carcinom des Peritonäums,
1 Medullarkrebs des Hoden.

Untersuchungsmethode. Die ersten mir vorgekommenen Fälle habe ich unter genauer Wiederholung aller Härtungs- und Färbungsmethoden untersucht, welche von den anderen Autoren bei ihren Arbeiten angewendet worden sind. Als Härtungsmethoden habe ich benutzt die mit Sublimat, die Mischung von Sublimat und Müller'scher Lösung, die Flüssigkeiten von Flemming, von Hermann, von Merkel, von Brafs und von Fol. Als Färbungsmethoden gebrauchte ich das Hämatoxylin, das Hämatoxylin mit Safranin von Foà, die Flüssigkeit von Biondi, die Methode von van Gieson, die von Ernst, etc.

Als ich mich später überzeugt hatte, dafs ich alles, was die anderen Autoren mit ihren Methoden gesehen hatten, mit meinen Methoden ebenfalls beobachtete, sah ich ein, dafs ich, um über alle jene seltsamen histologischen Produktionen Klarheit zu erlangen, die man beim Krebs antrifft, und etwas entschieden Neues zu sehen, ganz neue eigentümliche Methoden anwenden müsse, und suchte nach solchen. Ich war so glücklich, ausgezeichnete Härtungs- und Färbungsmethoden zu finden, welche mich in den Stand setzten, zu sichereren Schlüssen zu gelangen, als die, welche die anderen Methoden zu ziehen erlaubten.

Meine Härtungsmethode ist folgende:

Wässrige einprozentige Lösung von Chlorplatinnatrium	15 ccm.
wässrige 0,25prozentige Lösung von Chromsäure	5 ccm.
wässrige zweiprozentige Lösung von Hyperosmiumsäure	5 ccm.
reinste Ameisensäure	1 Tropfen.

Kleine Stücken, kaum gröfser als die mit der Flemming'schen Flüssigkeit gebräuchlichen, läfst man 36 Stunden lang in dieser Mischung; dann 12 Stunden lang Auswaschen in fliefsendem Wasser; darauf die Reihe von Alkoholen; Terpentin; Paraffin. In dem Terpentinöl geben die Stücke Farbe ab und färben es braungelb, daher mufs man es mehrmals wechseln, bis es farblos bleibt.

Meine besonderen Färbungsmethoden sind sechs, und die beiden ersten werden bei Stücken angewendet, welche mit Sublimat, oder der Mischung von Sublimat (gesättigte wässrige Lösung 5 ccm.) und

Müller'scher Flüssigkeit (100 ccm.) fixiert worden sind, und die anderen ausschliefslich bei meiner eigenen Härtungsmethode.

I. Karmin und Pikronigrosin.

Diese Methode habe ich schon im Jahre 1890 in der Riforma medica veröffentlicht (1) und wiederhole sie hier, weil sie zur Aufsuchung von Blastomyzeten in den Geweben sehr nützlich ist. Sanfelice (2) bedient sich zu ähnlichen Untersuchungen einer besonderen Methode, welche grofse Ähnlichkeit mit der meinigen bietet.

Die Schnitte färbt man zuerst in dem Karmin von Beale oder in dem Lithiumkarmin von Orth, oder in dem neutralen Karmin (mit diesem letzteren erhält man die schönsten Färbungen, besonders wenn er Schimmel angesetzt hat). Darauf entfärbt man sie in saurem Alkohol, wässert sie in destilliertem Wasser aus, entwässert sie in absolutem Alkohol, und bringt sie in die hydro-alkoholische Lösung von Pikronigrosin von Martinotti, welche so zubereitet wird: Man bringt in ein Gefäfs Pikrinsäure und Nigrosin im Überschufs, giefst Alkohol von 70 % hinzu und schüttelt das Gefäfs von Zeit zu Zeit, bis der Alkohol sich mit den beiden Substanzen gesättigt hat.

Man kann nicht ohne weiteres bestimmen, wie lange die Schnitte in der Pikronigrosinlösung bleiben müssen, denn die Zeit wechselt je nach den Geweben und Härtungsmethoden zwischen zwei und zehn Minuten. Man mufs sich mehr auf das Auge, als auf die Uhr verlassen; nach einigen Versuchen wird es immer gelingen, die passendste Farbenabstufung zu erkennen, welche zwischen kastanienbraun und rötlich liegt, die Farbe der Mönchskutte. Bei dieser Färbung werden die Schnitte aus der Pikronigrosinlösung herausgenommen, in einer einprozentigen alkoholischen Lösung von Oxalsäure (Schrön) entfärbt, in absolutem Alkohol entwässert, in Bergamott- oder Gewürznelkenöl aufgehellt (das Terpentinöl macht die Präparate ein wenig dunkel) und in Balsam eingeschlossen.

Es versteht sich, dafs die Stücke zuerst in Masse in Karmin gefärbt, dann in Paraffin oder Celloidin eingeschlossen, mit dem Mikrotom geschnitten, und dann die Schnitte von der Einschlufsmasse befreit und in Pikronigrosin gefärbt werden können, wie oben.

Diese Methode wird auf Gewebe mit Mikroorganismen (mögen es Schizomyzeten oder Blastomyzeten sein) folgendermafsen angewendet:

Die Schnitte (oder die Stücke, die man dann in Paraffin oder Celloidin legen will) werden in neutralem, Beale'schem oder Lithium-Karmin gefärbt, in saurem Alkohol entfärbt, in destilliertem Wasser ausgewaschen, in absolutem Alkohol entwässert. Aus dem absoluten Alkohol — wenn nicht eine besondere Färbungsbehandlung erfordert wird, wie bei dem Tuberkel- oder Leprabazillus — bringt man sie 10 Minuten lang in eine Lösung von Gentianaviolett in Anilinwasser. Von da kommen sie 2—3 Minuten lang in Lugol'sche Flüssigkeit, oder in die Lösung von Oxalsäure, und dann in absoluten Alkohol so lange sie Farbe verlieren. Hierauf bringt man sie in die wässrige (die hydro-alkoholische ist weniger geeignet) Lösung von Pikronigrosin 5 Minuten lang, entfärbt sie wieder 2—3 Minuten lang in der einprozentigen alkoholischen Lösung von Oxalsäure, wäscht sie einige Minuten lang in destilliertem Wasser aus, entwässert sie in absolutem Alkohol, hellt sie in Bergamottöl auf und schliefst sie in Balsam ein.

Nach dieser Methode färben sich die Zellkerne rot (durch Karmin), das Zellprotoplasma hell olivengrün, und das Bindegewebe dunkel olivengrün (durch Nigrosin). Die elastischen Fasern werden bläulich, die Grundsubstanz des Knorpels, diein Keratinisation begriffenen Zellen, etc. gelblich (durch Pikrinsäure), und die Schizomyzeten und Blastomyzeten violett (durch Gentianaviolett).

II. Methylenblau und Eosin in borsaurem Natron.

Auch diese Färbungsmethode habe ich schon im Juni 1893 in der Riforma medica (3) publiziert, aber da ich sie später teilweis abgeändert habe, beschreibe ich sie kurz.

Man mufs drei Lösungen bereit halten:

a) Gesättigte Lösung von Methylenblau in destilliertem, mit Borax gesättigtem Wasser.

b) Hydro-alkoholische Lösung von bläulichem Eosin (Eosin 0,5 g. Alkohol von 70% 100 ccm.

c) Wässrige, gesättigte Boraxlösung.

Zum Gebrauch mischt man 2 Theile der filtrierten Lösung a, 2 von c und 1 von b.

In diese Flüssigkeit bringt man die vollkommen entwässerten Schnitte und läfst sie darin 10—20 Minuten. Dann entfärbt man sie in einprozentigem, essigsaurem Wasser mehr oder weniger lange, je nach der

Zeit, die sie im Färbebade zugebracht haben, wäscht sie lange in destilliertem Wasser aus, entwässert sie, indem man sie schnell und mehrmals in Gefäfse mit absolutem Alkohol taucht, hellt in Xylol auf und schliefst in Xylolbalsam ein.

Wenn man dann die Präparate beobachtet, findet man folgendes: blau gefärbt sind die Kerne der Zellen und Leukozyten usw., rosenrot die roten Blutkörperchen, das Zellprotoplasma, die Granulationen der eosinophilen Zellen, die Bindegewebssubstanz, usw.

Diese beiden Methoden habe ich besonders bei der histologischen Untersuchung der in Sublimat oder in der Mischung von Sublimat und Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Epitheliome benutzt, und die erste ist mir beim Studium der Keratinisation, und, wie ich zu sagen pflege, der Lucidifikation der Zellen der Malpighi'schen Schicht und der Entstehung der Epithlialperle sehr nützlich gewesen, und die zweite bei der Untersuchung der Karyorhexis, der eosinophilen Zellen und einer besonderen Degeneration des Protoplasmas, die ich fadige Plasmolysis nenne.

Der anderen Färbungsmethoden, welche ausschliefslich mit meinem Härtungsverfahren angewendet werden, sind vier. Ich habe sie im Mai dieses Jahres (4) zugleich mit der Härtungsmethode veröffentlicht.

III. Malachitgrrün, saures Fuchsin, und Nigrosin, oder Martius'sches Gelb.

Diese Methode ist auf zweifache Weise auszuführen, je nach dem wir blofs die typischen und atypischen karyokinetischen Figuren deutlich machen, oder alle anderen Gewebselemente (Kerne, Protoplasma, Krebskörper) färben wollen.

a) Im ersten Falle ist die Formel folgende:

Malachitgrün	1 g.
Saures Fuchsin	0,40 g.
Nigrosin	0,10 g.
Destilliertes Wasser	50 ccm.
Alkohol, mit essigsaurem Kupfer gesättigt	50 ccm.

20 Tropfen dieser Lösung verdünnt man mit 10 ccm. destillierten Wassers und bringt die vollständig entwässerten Schnitte 24 Stunden lang hinein. Darauf entfärbt man sie in einer halbprozentigen, wässerigen Lösung von Oxalsäure, wäscht sie aus, entwässert sie in einer Reihe von Alkoholen und legt sie in Xylolbalsam ein.

Bei den nach dieser Methode angefertigten Präparaten, wie ich durch solche bei dem internationalen medizinischen Kongresse des vorigen Jahres nachgewiesen und in einer vorläufigen Mitteilung (5) erklärt habe, werden alle Kerne der ruhenden Zellen leicht rot gefärbt und das Protoplasma rotgelb, nur die karyokinetischen, typischen und atypischen Figuren werden auch von Malachitgrün gefärbt, und zwar folgendermafsen: Die chromatische Substanz (Nuclein) färbt sich grün, die Fibrillen der achromatischen Spindel, wie auch die des Mitoma, lebhaft rot. Rot werden auch die Polarkörper und das Zentrosom, während der Rest des Zellkörpers eine rote, etwas zum Gelb neigende Farbe annimmt. Ich fürchte nicht zu übertreiben, wenn ich zu versichern wage, dafs mit diesen meinen besonderen Härtungs- und Färbungsmethoden die feinsten Besonderheiten im Bau der karyokinetischen Figuren deutlich und zierlich hervorgehoben werden, und dafs die schematischen Figuren, die man gewöhnlich in den Büchern sieht, weniger schön und demonstrativ sind, als die wirklichen, die man durch meine Methoden erhält.

b. Im zweiten Falle ist die Formel die folgende:

Malachitgrün	50 cg.
Saures Fuchsin	10 cg.
Gelb von Martius	1 cg.
Destilliertes Wasser	150 ccm.
Alkohol von 96 %	50 ccm.

Die Lösung braucht man, ohne weiteres Wasser hinzuzufügen; die Schnitte bleiben darin eine halbe Stunde lang. Ohne sie in die Oxalsäure-Lösung zu bringen, entwässert man sie dann in absolutem Alkohol und schliefst sie in Balsam ein.

In den nach dieser Methode hergestellten Präparaten färben sich die Kerne der ruhenden oder in (direkter oder indirekter) Teilung begriffenen Zellen grün, das Zellprotoplasma, das Bindegewebe etc. rosa, und die Krebskörperchen in der Hauptsache rot, aber in den Blöcken von gefärbter Substanz einige rot, andere grün; sie sind in sehr zierlichen Formen angeordnet, wie im speziellen Teile gesagt werden wird.

IV. Saures Fuchsin und Pikronigrosin.

Gesättigte alkoholische Lösung von saurem Fuchsin	6 Tropfen.
Pikronigrosin von Martinotti	8 Tropfen.
Destilliertes Wasser	10 ccm.

Die Schnitte werden aus Alkohol von 70 % in dieser Lösung hineingebracht und sechs Stunden darin gelassen. Darauf Entfärbung in Wasser mit Essigsäure, Entwässerung in der Alkoholreihe, Aufhellung in Bergamottöl usw.

Bei dieser Methode färben sich die Kerne der ruhenden Zellen rot, das Nuclein der in Karyokinese befindlichen gelb, das Zellprotoplasma dunkel olivengrün, die Krebskörper in der Hauptsache olivengrüngräulich, und die peripherischen zentralen oder radialen Substanzmassen rubinrot.

V. Lichtgrün und Hämatoxylin.

Saures Hämatoxylin von Ehrlich	15 ccm.
Gesättigte Lösung von Lichtgrün in Alkohol von 70 %	5 ccm.
Destilliertes Wasser	15 ccm.

Die Schnitte kommen aus dem destillierten Wasser in die Mischung, und bleiben eine halbe Stunde darin. Nach sorgfältigem Auswaschen in destilliertem Wasser die Alkoholreihe, Nelken- oder Bergamottöl, usw.

Bei dieser Methode werden die Kerne grün und die Krebskörper haben die Hämatoxylin-Reaktion.

VI. Saures Fuchsin und Hämatoxylin.

Saures Hämatoxylin von Ehrlich	15 ccm.
Einprozentige Lösung von saurem Fuchsin in 70 % Alkohol	15 ccm.
Destilliertes Wasser	15 ccm.

Die Technik ist dieselbe, wie im vorigen Falle.

In Präparaten nach dieser Methode färben sich die Kerne rot, das Protoplasma ziegelrot, und die Krebskörper geben die Hämatoxylin-Reaktion.

Wie aus der Beschreibung meiner Färbungsmethoden leicht zu sehen ist, liebe ich die mehrfachen, aufeinander folgenden Differenzialfärbungen nicht, und ich habe mir alle Mühe gegeben, Mischungen zu finden, welche differenzielle, aber gleichzeitige Färbung der verschiedenen Gewebsteile hervorbringen.

Diese Farbenmischungen bieten den Vorteil, nicht nur die Technik zu vereinfachen, sondern auch den verschiedenen Gewebsteilen und den Teilen einer Zelle, besonders wenn sie in Degeneration begriffen ist, zu erlauben, immer und konstant ihre spezielle Färbung anzunehmen, was die richtige Deutung der Dinge und die genaue Diagnose der Degene-

ration möglich und leicht macht. Dies ist bei aufeinander folgenden Färbungen nicht immer leicht, denn es geschieht oft, dafs bei ihrer Anwendung entweder einige Teile des Gewebes oder der Zelle, die sich mit der zweiten Farbe der Mischung gefärbt haben würden, die eingesaugte erste Farbe nicht wieder verlieren, oder, wenn sie dieselbe auch wieder verlieren, die zweite nicht aufzunehmen vermögen, etc.

Um sich von der Wahrheit des hier Gesagten zu überzeugen, braucht man nur zwei aufeinander folgende Schnitte durch ein Stück eines an Krebskörpern reichen Brustkrebses miteinander zu vergleichen, von denen der eine mit der Mischung III b meiner Methode gefärbt ist, und der andere nach der Reihe mit den einzelnen, jene Mischung bildenden Farben. (Malachitgrün, saures Fuchsin und Gelb von Martius.)

Kapitel II.

Feinerer Bau der Malpighischen Zellen.

Inhalt: *Bau der Epidermis. Feinerer Bau der drei Schichten des Malpighischen Schleimkörpers. — Zellen mit Porenkanälen von Schrön, oder Stachelzellen von Schultze? — Aus welchem besonderen Umstand des Baues des Protoplasmas die Annahme entsteht, dafs die Malpighischen Zellen eine Zellmembran mit doppeltem Umrifs besitzen. Auf welche Weise die Schicht von Öhl und die Hornschicht gegen meine Härtungs- und Färbungsmethode reagieren.*

Bau des Epidermis.

Obgleich der Bau der Epidermis sehr gut bekannt ist, bin ich gezwungen, mich darüber ein wenig auszulassen, damit das, was ich in der Folge über Bau und Enstehung der Epithelialperle und über die Lucidifikation, Keratinisation und die fadige Plasmolysis der Zellen der Malpighischen Epithelome zu sagen habe, desto klarer werde, und weil meine Untersuchungen mich zu Resultaten führen, welche zum Teil von denen der anderen Beobachter abweichen.

Wie man weifs, besteht der Schleimkörper von Malpighi aus Zellelementen, welche sich nach der Richtung ihres gröfsten Durchmessers in drei verschiedene Schichten trennen lassen wie Krause, Henle, Kölliker, Öhl, Schrön und Ranvier bewiesen haben.

Die erste Schicht, die, welche unmittelbar an die Papillen des

Dermas grenzt, besteht aus einer Reihe von Zellen, welche so angeordnet sind, dafs ihre Längsachse auf der Ebene der Papillen senkrecht steht. Sie sind dicht aneinander gedrängt.

Die zweite, mittlere Schicht besteht aus polyedrischen Zellen, ohne besonderes Vorwiegen des einen Durchmessers über die anderen; sie haben runde oder nierenförmige Kerne mit einem oder mehreren Kernkörperchen, verhältnismäfsig grofs im Vergleich mit der Gröfse der Zelle; ihr Inhalt ist, je nach den Individuen, mehr oder weniger pigmentirt, und an der Peripherie zeigen sie eine strahlige Streifung.

Was diese strahlige Streifung bedeute, ist noch nicht endgültig entschieden. Schrön (6) stellte zuerst im Jahre 1863 die Hypothese auf, diese Streifung habe die Bedeutung feiner Kanälchen, durch welche eine enge Verbindung von Zelle zu Zelle hergestellt werde, und die Betrachtung als Porenkanälchen erschien ihm als die wahrscheinlichste Deutung, weil die Wissenschaft damals ähnliche Streifungen in der Zellmembran (Epithelialzellen des Darms, Epidermiszellen von Petromyzon Planeri) eben als Porenkanäle betrachtete. Er bemerkte übrigens, dafs den direkten Beweis, es handele sich wirklich um Kanäle, niemand je würde führen können, da es unmöglich sei, Instrumente in sie einzuführen, oder im Momente der mikroskopischen Beobachtung eine gefärbte Flüssigkeit in sie eintreten zu lassen. Aber zuerst Schultze (7) und dann Bizzozero (8) leugneten das Vorhandensein von Kanälchen in den Zellen der Malpighischen Schicht und nahmen an, die Streifung beziehe sich auf sehr feine, bürstenförmige Anhänge der Zellmembran.

Die dritte Schicht des Schleimkörpers von Malpighi, auch die körnige Schicht von Ranvier genannt, besteht aus gedrückten, abgeplatteten Zellen, deren gröfster Durchmesser horizontal gegen die Papillen des Dermas liegt. Sie sind voll zahlreicher, stark lichtbrechender Körnchen (Eleidin oder Keratohyalin), welche nach der Mehrzahl der Autoren von einer hornigen Metamorphose des Zellprotoplasmas, nach d'Urso (9) aber von einem Prozefs der Chromatolyse herrühren sollen.

Diese körnige Schicht ist gleichsam der histologische Vereinigungspunkt zwischen dem Schleimkörper von Malpighi und dem Stratum lucidum von Öhl, wo diese Schicht vorhanden ist, und besteht aus platten, zusammengedrückten, fest aneinander haftenden, kernlosen, wie vertrockneten Zellen. Die Dicke des Stratum lucidum, wie Öhl (10) nachgewiesen hat, wechselt sehr, je nach der Stelle. So ist es an der Handfläche und an der Fufssohle stark entwickelt, nicht nur bei Erwachsenen,

sondern auch beim Fötus vom vierten Monat an. Auch bei pathologischen Zuständen kann es sich bedeutend verdicken, denn wie Schrön (11) beobachtet hat, findet man es im ersten Stadium der Epithelialkrebse, bei Papillomen, Kondylomen sehr stark ausgebildet.

Die Hornschicht besteht aus vielen Schichten polygonaler Schüppchen, deren gröfste Achse horizontal zur Ebene der Papillen des Corium liegt; sie sind der letzte Ausdruck von abgeplatteten Epithelzellen, die ihren Kern verloren haben und hornig geworden sind.

Dafs die Elemente des Stratum lucidum von der Schleimschicht von Malpighi herstammen, bezweifelt niemand, denn man kann den allmählichen Übergang der Zellen der Schicht von Malpighi in die der Schicht von Öhl deutlich beobachten. Aber nicht alle Autoren stimmen über die histologische Abhängigkeit der Hornschicht von der Schleimschicht überein, denn es ist bekannt, dafs Schrön (12) die Meinung ausgesprochen hat, die Hornschicht entspringe von den Schweifsdrüsen, vielleicht auch von den Talgdrüsen; er führt dafür eine Reihe höchst wichtiger Gründe auf, die ich hier kurz erwähnen will.

Die Hornschicht stammt nicht aus der Schicht von Malpighi:

1. Weil die Hornschicht von der Malpighi'schen Schicht durch eine fast vertrocknete Zwischenschicht (sogenannte der Schicht von Öhl) getrennt ist.

2. Weil die tieferen Teile der Hornschicht aus echten Zellen bestehen, die von denen der Malpighi'schen Schicht und von den vertrockneten, zusammengedrückten Schuppen der Schicht von Öhl verschieden sind.

3. Weil wir in der Hornschicht denselben allmählichen Übergang von den tieferen Zellen von vollkommener Form in unvollkommene abgeplattete, schuppenartige Zellen finden, wie von der Malpighi'schen Schicht zu der von Öhl.

4. Weil die Hornschicht des Negers und des Affen, deren Schleimschicht sehr pigmentreich ist, pigmentlos ist.

Dagegen entsteht die Hornschicht aus den Schweifsdrüsen:

1. Weil die Ausführungsgänge der Schweifsdrüsen in der Epidermis keine eigene Wand haben und ihre Zellelemente in die der Hornschicht übergehen.

2. Weil die quantitative Entwickelung der Hornschicht in geradem Verhältnis steht zu der Zahl der Schweifsdrüsen, und zwar nicht nur

beim Erwachsenen, sondern auch beim Embryo, und weil sie da fehlt, wo die Schweifsdrüsen fehlen, wie an den Schleimhäuten, der Epidermis des Glans penis und der konkaven Fläche des Ohrs, etc.

Nachdem ich so den Bau der Schichten der Epidermis nach der Ansicht der Mehrheit der Autoren kurz angegeben habe, werde ich nun die Anordnung und den feineren Bau der Zellen in den drei Schichten des Malpighi'schen Schleimkörpers etwas ausführlicher schildern, wie er aus meinen Untersuchungen hervorgeht. Der feinere Bau der Malpighischen Zellen.

Wenn kleine Stückchen der Cutis in meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäuremischung gehärtet und nach meiner Methode III b gefärbt werden, so kann man mit den stärksten Vergröfserungen folgendes beobachten.

Die Zellen, welche die erste Schicht des Malpighi'schen Schleimkörpers ausmachen, sind viel kleiner, als die der anderen beiden Schichten, und nach ihrer Bildung kann man sie echte Zylinderzellen nennen. Das Protoplasma ist wenig dicht, aber gleichmäfsig vom Kern nach der Peripherie ausgebreitet, und nur zu beiden Seiten, wo eine Zelle die andere berührt, ist es ein wenig dichter und bildet wie eine Zellmembran. Der Kern ist etwas klein im Vergleich mit denen der Zellen der mittleren Schicht, aber verhältnismäfsig grofs für die Zelle; er ist sehr reich an Nuclein, länglich und hat eine gut sichtbare Membran. Er ist in unmittelbarer Berührung mit dem Zellprotoplasma, so dafs man in diesen Zellen jene leeren Räume zwischen Kern und Protoplasma nicht beobachtet, welche in den Zellen der mittleren Schicht häufiger sind, als in denen der körnigen Schicht des Malpighi'schen Schleimkörpers. Das Protoplasma zeigt niemals, in keinem Teile der Zellen dieser ersten Schicht, jene strahlige Streifung, welche in den Zellen der zweiten Schicht so deutlich ist.

Dagegen beobachtet man in diesen Zellen sehr oft die typischen karyokinetischen Figuren, und die Polarisation des Nucleins geschieht immer in der Weise, dafs die Teilung im Sinne der gröfsten Achse der Zelle stattfindet, also vom Papillarkörper des Dermas nach der mittleren Schicht des Malpighi'schen Schleimkörpers.

Diese üppige Karyokinese und ihre besondere Polarisation rechtfertigt vollkommen die Ansicht, dafs diese erste Schicht zur Hervorbringung der anderen bestimmt ist, und erklärt ihren Namen: Stratum germinale der Epidermis.

Die Zellen der mittleren Schicht des Schleimkörpers zeigen eine besondere Eigentümlichkeit im Bau des Protoplasmas, welche schon von Schrön und dann von anderen beobachtet wurde und, wie wir sahen, zu verschiedenen Deutungen Veranlassung gegeben hat.

Vor allem sind diese Zellen von verschiedener Gröfse, und man kann sagen, ihr Volumen nehme in dem Mafse zu, als sie sich von der Germinalschicht der Zylinderzellen entfernen und der körnigen Schicht der Zellen mit Keratohyalin nähern. Daher sind die tiefsten kaum ein wenig gröfser, als die der ersten Schicht, und die oberflächlichsten zwei, drei und viermal gröfser, als sie.

Diese Zellen sind meistens polyedrisch, aber immer ist eine Achse länger, als die andere. Aber ihre Lagerung folgt keiner festen Regel, denn ihr gröfster Durchmesser liegt bald senkrecht, bald wagerecht gegen die Ebene der ersten Schicht. Im allgemeinen kann man sagen, dafs die tiefsten Zellen in Bezug auf die Lage ihrer grofsen Achse der Richtung derer der tiefsten Schicht folgen, die anderen aber in dem Mafse, als sie sich von ihnen entfernen, immer mehr von dieser Richtung abzuweichen streben, so dafs die oberflächlichsten zuletzt horizontal zur Ebene der ersten liegen.

Ihr Kern ist grofs, bald rund, bald oval, bald nierenförmig, er enthält wenig Nuclein, aber viel Paranuclein und sieht meistens wie verkrüppelt aus, so dafs zwischen der Wand des Kerns und dem umgebenden Protoplasma sich ein leerer Raum bildet. (*Taf. III, Fig. VII.*)

Viel seltener als in der Germinalschicht trifft man in Karyokinese befindliche Zellen an, und gewöhnlich sind es die der ersten Schicht zunächst liegenden, welche Mitose zeigen. Die Polarisation des Nucleins und Paranucleins folgt hier keiner bestimmten Richtung, daher die indirekte Zellteilung in dieser Schicht in verschiedenen Ebenen erfolgt.

Aber das gröfste Interesse weckt die besondere Bildung, welche das Protoplasma in den Zellen dieser Schicht annimmt.

In diesen Zellen zeigt sich das Protoplasma nicht gleichmäfsig verbreitet, denn bei den stärksten Vergröfserungen gelingt es leicht, zu bemerken, dafs es sich hie und da in Form von grofsen, formlosen Körnchen zusammenballt, welche bald durch das ganze Protoplasma zerstreut, bald mehr nach der Peripherie, bald um den Kern gruppiert sind. Oft verdichtet es sich auch, in konzentrischen Streifen angeordnet, gegen den Umfang der Zelle, während es nach der Mitte zu immer dünner wird. (*Taf. III, Fig. VIII.*) An der Peripherie ist das Protoplasma nicht begrenzt,

und in eine besondere Membran eingeschlossen, im Gegenteil bricht es frei hervor und zieht sich in dünne Filamente mit doppeltem Umrifs aus, welche gleichmäfsig um die ganze Peripherie der Zelle angeordnet sind. Diese Filamente sind meistens gleich lang, haben sehr deutliche, geradlinige, scharfe Umrisse. Sie endigen in eine abgerundete Spitze, stehen in gleichen Entfernungen von einander und haben eine divergierende Richtung. Daher ist der Raum zwischen dem einen und dem anderen kegelförmig, mit der Basis nach aufsen und mit der Spitze nach dem Zellenkern zugewendet. (*Taf. III, Fig. VIII.*)

Oft trifft man jedoch Zellen an, welche nicht auf ihrer ganzen Oberfläche Fortsätze haben, sondern nur auf einem Teile derselben, und gewöhnlich an zwei Polen. Dann sind sie nicht gleich lang, man sieht sehr lange und andere, kürzere. (*Taf. III, Fig. IX.*)

Die Filamente jeder Zelle richten sich nach den Filamenten der Nachbarzellen zu und verschmelzen gewöhnlich nicht mit ihnen, sondern sie fügen sich ineinander, so dafs sie einander mit ihren Enden und ein Stück weit auch in ihrer Länge tangentiell berühren, welche für alle gleich ist. (*Taf. III, Fig. VII, b.*)

Wenn wir uns die Malpighische Zelle mit ihren Protoplasma-Fortsätzen ungefähr wie die menschliche Hand mit ihren Fingern vorstellen, und die Fingerspitzen der einen Hand um die ganze Länge der Nägel zwischen die der anderen einschieben, so stellen wir damit sowohl den Bau, als die gegenseitigen Beziehungen des gröfsten Teils der Zellen der zweiten Schicht des Schleimkörpers dar.

Durch diese besondere gegenseitige Berührung der protoplasmatischen Fortsätze entsteht jenes Bild einer Zellmembran mit doppeltem Umrifs, welche die einzelnen Zellen umgiebt; der äufsere Umrifs stellt die aus der gegenseitigen tangentiellen Berührung der Enden der protoplasmatischen Fortsätze hervorgehende Linien dar, und der innere wird durch die Verdickung des Protoplasmas an der Basis der Fortsätze gebildet. Daher scheinen diese Linien von einem Umrifs dieser besonderen Membran zum anderen zu laufen, und da sie einen sehr deutlichen, doppelten Umrifs zeigen, erscheinen sie wie mikroskopische Kanälchen. (Porenkanäle von Schrön.) (*Taf. III, Fig. VII.*)

Nicht selten beobachtet man jedoch, dafs Protoplasmafortsätze einer Zelle mit denen einer Nachbarzelle zusammentreffen und verschmelzen; dann sieht man von einer Zelle zur anderen lange, teils gerade, teils bogenförmige Protoplasmabrücken verlaufen. (*Taf. III, Fig. VII, a.*)

Nicht alle Zellen der zweiten Schicht des Malpighischen Schleimkörpers zeigen diesen besonderen Bau des Protoplasmas, denn er ist sehr wenig deutlich oder fehlt ganz an den tiefsten Zellen, wird sehr offenbar an denen der Mitte und ändert sein Aussehen an denen des obersten Teiles.

Ich sagte, der Bau des Protoplasmas in den obersten Zellen der mittleren Schicht des Schleimkörpers ändere sein Aussehen; dies geschieht folgendermafsen:

Der ganze Protoplasmakörper dieser Zellen läfst sich in drei konzentrische Schichten teilen: eine äufsere, peripherische, eine mittlere und eine innere oder perinucleäre. Die peripherische Schicht, welche aus spärlichem, verdicktem, dichtem, (wie Schrön sagt) konsolidierten Protoplasma besteht, täuscht eine echte Zellmembran vor; die perinucleäre Schicht ist mehr oder weniger dick und besteht aus verdichtetem, fest gewordenem und um so dichterem Protoplasma, je spärlicher es ist im Verhältnis zu der Weite des Raums zwischen der Wand der Zelle und dem Kerne. Die mittlere Schicht, zwischen der peripherischen und perinucleären, wird ganz von sehr feinen Filamenten durchzogen, welche radienartig von der äufseren zur inneren Schicht verlaufen, und diese Fäden sind um so feiner, je länger sie sind, und natürlich desto länger, je weniger dick die perinucleäre Schicht ist. (*Taf. III, 19.*)

Nun entspricht die peripherische Schicht jener — ich möchte sagen virtuellen — Linie, welche, wie ich sagte, in den Zellen des mittleren Teils der Schleimschicht durch die gegenseitige, tangentielle Berührung der Spitzen der Protoplasmafortsätze benachbarter Zellen hervorgebracht wird und aus der Verschmelzung und dem Festwerden des Protoplasmas der Spitzen der Fortsätze entsteht. Die mittlere Schicht entspricht eben diesen Fortsätzen und die innere dem noch nicht filamentös gewordenen Protoplasma.

Dieser eigentümliche Degenerationsprozefs der Malpighischen Zelle wird in einzelnen von ihnen so auffallend, dafs der ganze Protoplasmakörper sich in feine Filamente auflöst, welche von der Peripherie der Zelle zum Kerne verlaufen. Diese Erscheinung zeigt sich noch deutlicher in den malpighianischen Epitheliomen, und es scheint, dafs bisweilen, wie ich später sagen werde, durch die Kombination zweier speziellen Degenerationsprozesse die Lucidifikation (successive Keratinisation) der peripherischen und perinucleären Schicht des Protoplasmas und die fadige Plasmolysis der mittleren Schicht zustande kommt.

Noch zwei Worte über die Art und Weise, wie das Stratum lucidum und die Hornschicht gegen meine Härtungs- und Färbungsmethoden reagieren.

Wenn man in Sublimat, oder in Sublimat und Müllerscher Flüssigkeit härtet, wird das Stratum lucidum mit meiner Methode durch Karmin und Pikro-Nigrosin dunkel blaugrün, durch Methylenblau und Eosin rosa-bläulich gefärbt, während die Schüppchen der Hornschicht mit dem ersten Verfahren gelb, mit dem zweiten rot werden.

Wenn man dagegen mit meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung härtet, wird die Schicht von Öhl mit meiner Methode IIIb dunkel grünlich-rot, mit IV gelblich grün, während die Schuppchen der Hornschicht mit dem ersten Verfahren rot, mit dem zweiten gelb werden.

Wir werden in der Folge sehen, dafs einige von den degenerierten Epitheliomzellen bei diesen Methoden wie das Stratum lucidum reagieren (daher Lucidifikation derselben), andere wie die Hornschicht (daher Corneifikation), und noch andere zum Teil wie das Stratum lucidum und zum Teil wie das Stratum corneum. (Kombination der beiden Degenerationsprozesse.)

Kapitel III.

Arten und Typen der Vermehrung der Krebszellen.

Inhalt: *Mitose. — Zwei Worte über einige umstrittene Fragen aus der Lehre von der indirekten Teilung. — Spezielle Untersuchungsmethoden. — Normale und pathologische Mitose. — Pathologische Mitosen:* I) *Relativ typische Mitose. — α) Die symmetrische, bipolare. β) Die Hyperchromatomitose. γ) Die Hypochromatomitose. δ) Riesenmitose.* II) *Atypische Mitose. α) Die multipolare. β) Die asymmetrische.* III) *Abortive Mitose. α) Durch Ausbleiben der Polarisation des Paranucleins. β) Durch atypische Polarisation des Nucleins und Paranucleins. γ) Durch Abirrung des Nucleins. δ) Durch Atrophie der Polarkörper. ε) Durch Degeneration, besonders des Protoplasmas. — Mitosilysis. — Colloid-Degeneration in Mitose befindlicher Zellen.*

Abortive Mitose. Endogene, abortive Vermehrung.

Die Krebszellen vermehren sich durch indirekte Kernteilung (Mitose nach Flemming, Karyokinese nach Schleicher,

Kernsegmentation nach O. Hertwig, Cytodiäresis der französischen Autoren).

Ich habe hier nicht über die ganze Geschichte der Karyokinese zu berichten, noch eingehend an die Untersuchungen Strasburgers, Flemmings, Guignards über die Pflanzenzelle, noch an die von Flemming, Bizzozero, Hertwig, Henneguy über die tierische Zelle zu erinnern; denn ich nehme an, dafs der Leser mit der Frage bekannt ist, die schon Waldeyer (13 u. 14) in zweien seiner Mitteilungen trefflich zusammengefafst hat.

Indessen da meine Untersuchungen über die Karyokinese beim Krebs mich zu Resultaten führen, die von den von anderen Autoren bei der Untersuchung normaler Gewebe erreichten zum Teil abweichen, halte ich es für zweckmäfsig, wenigstens den Teil der Lehre von der Karyokinese kurz auseinander zu setzen, über welchen zwischen verschiedenen Beobachtern noch verschiedene Meinungen herrschen.

Das Schema der indirekten Teilung, so wie es Butschly, Strasburger, Flemming, Hertwig, Fol und viele andere festgestellt haben, wird von allen heute als richtig angenommen, wenigstens in seinen Hauptzügen, und alle Autoren stimmen bekanntlich in der Annahme überein, dafs alle Veränderungen, welche die Mutterzelle bei Hervorbringung der Tochterzellen erfährt, in drei Perioden zerfallen, nach Strasburger in die Prophase, in die Metaphase (Flemmings Metakinese) und in die Anaphase. Die erste Periode umfafst die beiden Umbildungsstadien des Kernes der Mutterzelle (Spirema und Monaster); die zweite begreift den Zeitraum zwischen dem Verschwinden des Kerns der Mutterzelle und dem Erscheinen der Kerne der Tochterzellen, und enthält ebenfalls zwei Stadien, nämlich die Teilung der Schlingen in zwei Segmente, und die Richtung der Scheitel der Segmente jeder Gruppe nach den Polen der Zelle. Die dritte Periode endlich umfafst die beiden Stadien der Bildung der Tochterkerne (Dyaster, Dyspirema).

Auch darin stimmen die Autoren überein, dafs sie annehmen, die ganze Masse des Nucleins verwandele sich zu Anfang der indirekten Teilung in eine gewisse Zahl von zarten, gekrümmten, filamentösen Segmenten, alle von gleicher Länge, welche fast immer Schlingen, oder Stäbchen darstellen, aber bisweilen so klein sind, dafs sie sehr kleinen Körnchen ähneln (Chromosome von Waldeyer, Kernsegmente

von O. Hertwig). Pfitzer (15) behauptet, sie beständen immer aus kleinen, sphärischen, dicht bei einander liegenden Körnchen und wären in eine durchsichtige Substanz, wie in eine sehr zarte Scheide eingeschlossen; und Bellonci (16) sagt, in den Eiern des Axolotl bildeten die Schlingen im Dyasterstadium ebensoviele kleine, mit Kernsaft gefüllte Kügelchen.

Strittige Fragen aus der Lehre von der Mitose.

Aber die Autoren stimmen nicht mehr überein, wenn sie zu erklären haben: α) Woraus die achromatische Spindel entsteht und wie sie gebildet ist. β) Aus welcher Substanz das Centrosoma, und folglich die Polarkörperchen entspringen. γ) Was während der Cytodiäresis aus der Nuclearmembran wird und δ) welches das Schicksal der Kernkörperchen ist.

α) Über die achromatische Spindel gehen die Meinungen der Autoren bedeutend auseinander, sowohl in Bezug auf ihren Ursprung, als auf ihren Bau.

So sind viele Autoren (Strasburger (17), Hermann (18) usw.) der Meinung, die Filamente der achromatischen Spindel entständen aus dem Protoplasma, welches sogleich nach dem Verschwinden der Kernmembran zwischen die Kernsegmente eindringe. O. Hertwig (19) dagegen behauptet, alle die verschiedenen Bestandteile der Kernfigur stammten von den verschiedenen Substanzen ab, die den Kern bilden (Nuclein, Paranuclein, Linin, Amphipyrenin) und im besondern stammten die Filamente der achromatischen Spindel direkt vom Linin ab, denn bei vielen einzelligen Organismen, wie die Euglypha alveolata (Schewiakoff (20) und die Actinosphären (R. Hertwig (21) bleiben die Kerne während aller Phasen der Mitose von dem Protoplasmakörper durch eine feine Membran getrennt; und bei den Mollusken haben Fol (22) und O. Hertwig (23) beobachtet, dafs die achromatische Spindel sich im Innern der Vesicula germinativa bildet, wenn die Kernmembran noch vorhanden ist.

In Bezug auf den Bau der achromatischen Spindel behaupten Flemming (24) und Strasburger (25), die sie bildenden Fibrillen verliefen von einem Pole zum anderen ohne Unterbrechung; Van Beneden (26) und Boveri (27) nehmen an, sie seien am Äquator unterbrochen, wo sie sich an die Kernsegmente befestigten. Daher bestehe die achromatische Spindel in Wirklichkeit aus zwei getrennten Halbspindeln, und aufserdem hätten die Fibrillen dieser Halbspindeln eine besondere Funktion bei dem Mechanismus der Kernteilung, denn so-

bald die Kernsegmente sich in die Tochtersegmente geteilt hätten, verkürzten sich die an sie angesetzten Fäden der achromatischen Spindel nach Art der Muskelfasern und zögen sie nach entgegengesetzten Polen hin.

β) Eine ebenfalls noch nicht ganz entschiedene Frage ist die über den Ursprung des Centrosomas und folglich der Polarkörperchen, denn über ihre Funktion, als Attraktionssphären des Nucleins während der Mitose, stimmen alle überein.

Ist das Centrosoma, aus dem die Polarkörperchen entspringen, ein permanentes Organ aller in Ruhe befindlichen Zellen, oder erscheint es in den Zellen nur in dem Augenblicke, wo diese sich zur indirekten Teilung anschicken? Ist es ein spezielles Produkt des Protoplasmas oder des Kernes der Zelle?

Der gröfste Teil der Autoren stimmt mit Van Beneden (28) überein, welcher es zuerst beschrieben hat, dafs das Centrosoma ein besonderes Zellorgan ist, welches in allen Zellen auch im Ruhezustande existiert, sich durch Teilung vermehrt und die Polarkörperchen hervorbringt; wenn es uns nicht immer gelingt, es zu sehen, so liegt dies daran, dafs es äufserst klein ist, und dafs wir aufserdem keine besondere Färbungsmethode besitzen, um es in allen Fällen deutlich zu machen; denn auch während der Zellteilung gelingt uns seine Entdeckung nur unter Leitung des Arcoplasmas und seiner besonderen protoplasmatischen Strahlungen, und diese Hilfsmittel fehlen während des Ruhezustandes der Zelle fast immer ganz.

Aber nicht alle Autoren stimmen über den Ort überein, wo das Centrosoma entsteht. Denn während Van Beneden (29), Flemming (30), Solger (31), Heidenhain (32), Henneguy (33) und andere der Meinung sind, es entspringe aus dem Protoplasma, in welchem es als besonderes Körperchen vorhanden sei, behauptet O. Hertwig (34), es stamme aus dem Kern, ohne jedoch anzugeben, aus welcher besondern Substanz des Kernes, und zwar aus einer Reihe von Gründen: erstlich weil es, abgesehen von einer kleinen Anzahl von Fällen, nicht gelingt, im Protoplasma etwas zu finden, das einem wirklichen Centrosoma entspräche, zweitens weil am Anfang der Karyokinese das Centrosoma dicht an der Kernmembran erscheint und sich erst später von dem Kerne entfernt; drittens weil zu Anfang der Karyokinese die Kernmembran zusammengedrückt und welk aussieht, als wenn Kernsaft aus ihr durch eine kleine Öffnung hervorgedrungen wäre, wo das Centro-

soma ausgetreten ist; und viertens, weil in vielen Fällen das Erscheinen des Centrosoms mit dem Verschwinden der Nucleoli zusammenfällt. Dazu könnte man noch einen anderen Grund hinzufügen, nämlich die Art, wie das Centrosoma gegen basische Anilinfarben reagiert, denn nach Lustig und Galeotti (35) „hat es nicht nur mit den sauren Farben, sondern auch mit den basischen Anilinen einige Verwandtschaft und verhält sich gegen sie oft ähnlich, wie das Chromatin. So z. B. färbt es sich mit dem einfachen Safranin oft rot, mit der dreifachen Färbung von Flemming blaurot."

γ) Über eine andere Frage sind die Autoren nicht einig, nämlich über das Schicksal der Kernmembran während der Karyokinese. Nach einigen, wie Cornil (36), verschwindet sie sehr früh, schon fast am Anfang der Mitose, aber dies geschieht nach anderen, wie Flemming (37), erst zu Anfang der zweiten Phase (Bildung des Aster), und nach einigen noch später.

Mir scheint es, dafs, wenn diese Frage mit Recht bei der Mitose der Zellen normaler Gewebe aufgeworfen werden kann, sie beim Studium der Karyokinese der Krebszellen nicht statt hat, denn vor allem frage ich mich, ob der Kern der Krebszellen eine wirkliche Membran besitzt? Schon die Frage, ob der Kern im allgemeinen eine echte, eigentliche Kernmembran hat, kann man nicht für endgültig entschieden erklären, denn wenn es wahr ist, dafs sie in den grofsen Keimblasen der Amphibieneier vorhanden und sehr deutlich ist, so ist es anderseits wahr, dafs sie nach Flemming (38) in den Blutzellen eben dieser Amphibien fehlt.

Nun ist es mir niemals gelungen, in den Krebszellen eine echte Kernmembran zu sehen, sondern einen speziellen Umrifs des Kerns, zum kleinsten Teil gebildet durch eine Verdickung des Zellprotoplasmas um den Kern, und zum gröfsten Teil durch eine Verdichtung des Linins des Kernes an seiner Peripherie, und dies erscheint sehr deutlich, wenn man eine Zelle beobachtet, wie die bei *c, Fig. XXV, Taf. II.*

Ich stimme nicht mit Cornil (39) überein, wenn er schreibt, der Kern der Krebszellen besitze nicht nur eine Wand, sondern diese färbe sich mit denselben Farben, wie das Nuclein, denn ich habe diese angebliche Membran sich nach meinen Methoden immer ebenso färben sehen, wie das Linin (*A, B, Taf. IV etc.*). Vielleicht rührt es zum Teil von dieser peripherischen Verdichtung, zum Teil aus anderen

Gründen her, die ich nicht angeben kann, dafs das Linin an dieser Stelle sogar seine chemische Zusammensetzung ändert. (Amphipyrinin von Zacharias?)

δ) Und nun die letzte der umstrittenen Fragen: Welches ist das Schicksal der Kernkörperchen? Durch welche besonderen Umbildungen verschwinden sie am Anfang der Karyokinese in dem Kerne der Mutterzelle, und wie erscheinen sie an deren Ende wieder in den Kernen der Tochterzellen?

Nach O. Hertwig (40) wurde die Kernsubstanz am Anfang der Karyokinese den Segmenten des Nucleins einverleibt; von diesen trennen sie sich nach der Teilung wieder, um die Nucleoli der Kerne der Tochterzellen zu bilden, denn wie Wendt, Hermann und Flemming (41) beobachtet haben, zeigen die Kernsegmente eine Änderung der Färbung, welche parallel mit dem Verschwinden und Wiedererscheinen der Nucleoli einhergeht. So sah Wendt beim Färben mit Fuchsin und Jodgrün, dafs in den Zellen des Embryonalsacks der Liliaceen das Nuclein sich im Ruhezustande blaugrün färbt, wenn nämlich Kernkörperchen vorhanden sind und sich rot färben. Dagegen färbt sie sich während der Teilung violett, wenn die Nucleoli verschwunden sind, und färbt sich am Ende der Mitose wieder blaugrün, wenn die Nucleoli in den Tochterkernen wiedererscheinen. Auch Flemming beobachtete beim Färben mit Safranin und Hämatoxylin, oder mit Safranin und Gentiana, dafs in den Stadien, wo Nucleoli vorhanden sind, oder zu verschwinden, oder wieder zu erscheinen anfangen, die chromatische Figur eine Neigung hat, sich blau zu färben, während nach vollkommenem Verschwinden der Nucleoli die chromatische Figur safranophil ist, wie die Nucleoli.

Ich werde nachher sagen, wie meine Färbungs- und Härtungsmethoden mich in den Stand gesetzt haben, einige, nicht alle, von diesen umstrittenen Fragen zu beantworten.

Untersuchungsmethoden. Nun einige Worte über die von mir bei der Untersuchung der Mitosen bei Krebs angewendeten Methoden.

Ich habe die Karyokinese mit Vorliebe an Krebsstücken studiert, die von Lebenden stammten und unmittelbar nach der Exstirpation gehärtet wurden; aber ich habe nicht unterlassen, auch Karzinome zu untersuchen, die bei Sektionen gefunden wurden, denn es ist durchaus nicht wahr, dafs typische karyokinetische Figuren an der Leiche entnommenen Stücken nicht mehr nachweisbar seien; ich habe prächtige

Figuren von Mitosen in einem Krebs der Cardia und in einem Adeno-Karzinom des Eierstocks beobachtet, die den Leichen 24 Stunden nach dem Tode entnommen worden waren. Am Anfang meiner Untersuchungen fixierte ich die Stücke mit kaltem oder erwärmtem Sublimat, oder mit der starken Flüssigkeit von Flemming, oder mit der Mischung von Frenkel (42) (zwei Teile der modifizierten Flüssigkeit von Hermann und ein Teil fünfprozentiger Sublimatlösung) und später ausschliefslich mit meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung. Ich färbte die Schnitte anfangs nach den Methoden von Flemming, Bizzozero, Henneguy (43) — Hämatoxylin, Kalibichromat, übermangansaures Kali und Safranin — später ausschliefslich nach meinen Methoden IIIa und b, und bisweilen nach IV.

Wenn man eine Krebszelle im Ruhezustande (*Fig. A, Taf. IV*) untersucht, welche in meiner Mischung gehärtet und nach meiner Methode IV, b gefärbt ist, so erscheinen ihre verschiedenen Teile folgendermafsen: das Zellprotoplasma zeigt sich bei schwacher Vergröfserung rotgelb gefärbt; bei sehr starker (Zeifs, Oc. 3, Homog. Im. $^1/_{18}$) erscheint das protoplasmatische Mitoma rot gefärbt, das Paramitoma gelb; die sogenannte Kernmembran (das Amphipyrinin von Zacharias) ist rotviolett, das Nucleinnetz (Fäden und Körnchen) ist hellgrün, das des Linins blafsrot (sehr deutlich in *c*, *Fig. XXV, Taf. II*), der Nucleolus oder die Nucleoli lebhaft rosa (diese Farbe ist in der lithographischen Zeichnung nicht so gut dargestellt, wie in meinen Präparaten), und der Kernsaft bleibt ungefärbt.

Wenn wir dagegen eine in Karyokinese befindliche Krebszelle untersuchen, welche auf dieselbe Weise fixiert und nach IIIb, oder besser nach IIIa gefärbt ist, wird man sehen, dafs der noch nicht mit Kernsaft getränkte Teil des Zellprotoplasmas (wovon ich später sprechen werde) rotgelb gefärbt ist; die Chromosome von Waldeyer färben sich intensiv glänzend grün, und die achromatische Spindel, die Polarkörper, das Arcoplasma, die protoplasmatischen Ausstrahlungen violettrot.

Wenn die Mitosenfigur nach meiner Methode IV gefärbt ist, sind die Chromosome gelb, das nicht mit Kernsaft getränkte Protoplasma graugrün, die achromatische Spindel rot, die Polarkörper graurot.

Nachdem ich so festgestellt habe, dafs mit meinen speziellen Färbungs- und Härtungsmethoden jede der verschiedenen Substanzen, welche die ruhende und die in Karyokinese befindliche Zelle bilden, auf

spezielle und verschiedene Weise reagiert, gehe ich zur Darstellung meiner Untersuchungen über die Mitose in Krebszellen über, wie ich sie nach eben diesen Methoden studiert habe.

Normale und pathologische Mitose.

Die Mitosen der Krebszellen können vor allem in zwei grofse Klassen eingeteilt werden, die normalen und die pathologischen. Die erstere, im allgemeinen nicht sehr häufig, findet sich in verhältnismäfsig gröfserer Zahl in den Malpighischen Epitheliomen, als bei den anderen Arten von Karzinomen; bei letzteren können sie bisweilen ganz fehlen und sind nach dem Bau aller ihrer Teile und nach der Aufeinanderfolge ihrer Phasen in jeder Beziehung denen der normalen Gewebe ähnlich. Die anderen dagegen sind sehr häufig und weichen bald mehr, bald weniger von dem normalen Typus der Cytodiärese ab.

Ich werde mich nicht mit den ersteren beschäftigen, denn ich hätte wenig oder nichts Neues zu sagen; ich werde nur die anderen etwas ausführlich beschreiben, denn sie sind vom höchsten Interesse.

Einteilung der pathologischen Mitosen.

Die von mir beim Krebs angetroffenen pathologischen Mitosen glaube ich unter folgende Typen anordnen zu sollen:

I. Verhältnismäfsig typische Mitosen.
- α) Die symmetrische, bipolare.
- β) Die hyperchromatische.
- γ) Die hypochromatische.
- δ) Die riesige

II. Atypische Mitosen.
- α) Die asymmetrische.
- β) Die pluripolare.

III. Abortive Mitosen.
- α) Durch ausgebliebene Polarisation des Paranucleins.
- β) Durch atypische Polarisation des Nucleins und Paranucleins.
- γ) Durch Abirrung des Nucleins.
- δ) Durch Verschwinden der Polarkörper.
- ε) Durch Degeneration des Zellprotoplasmas.

I. Verhältnismäfsig typische Mitosen.

Ich verstehe unter verhältnismäfsig typischen Mitosen diejenigen Arten von Cytodiäresis, welche zwar nach der Bildung und

Entwickelung ihrer verschiedenen Teile nicht in allem denen der normalen Gewebe gleich sind, aber ihnen durch eine gewisse Regelmäfsigkeit in der Aufeinanderfolge der verschiedenen Phasen und durch die Polarisation des Nucleins und Paranucleins nahe kommen. Ich werde nicht ermangeln, bei der Beschreibung dieser Mitosenformen auf die Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen ihnen und den echten, typischen Mitosen aufmerksam zu machen.

α) Verhältnismäfsig typische, bipolare, symmetrische Mitosen.

Wenn in einer Krebszelle diese Form der indirekten Teilung beginnt, nimmt nicht das im Kerne in der Gestalt von Filamenten, welche eine Art Netz bilden, zerstreute Nuclein die Form von Stäbchen oder Schlingen (Kernsegmente von Hertwig) an, wie es bei der Karyokinese der Zellen normaler Gewebe stattfindet, sondern sammelt sich zu runden oder ovalen Tröpfchen, welche sich intensiv lichtgrün oder gelb färben, je nach der angewendeten Methode, und halten den Farbstoff fester, als das Nuclein ruhender Kerne, denn letzteres entfärbt sich in einprozentiger Oxalsäurelösung, während ersteres, mit Säuren behandelt, seine Farbe nicht verliert.

Diese besondere Segmentation des Nucleins zu Tröpfchen kann nicht für eine Leichenerscheinung erklärt werden, denn man trifft sie sowohl bei Krebsen an, welche unmittelbar nach der Exstirpation gehärtet wurden, als in den von Leichen herrührenden. Es ist jedoch wahr, dafs bei diesen letzteren die Tröpfchen viel mehr angeschwollen sind, und diese Schwellung bedeutet nach meiner, wie nach Penzo's Meinung, dafs das Chromatin nicht in durchaus frischem Zustande fixiert worden ist.

Im Anfang dieser besonderen Anordnung des Nucleins ist das Kernkörperchen noch sichtbar (*Taf. II, Fig. I*), aber später teilt es sich in sphärische Tröpfchen, welche sich lebhaft rot färben (*Taf. I, Fig. XVI*) und in unregelmäfsige, mehr oder weniger grobe Granulationen (*Taf. I, Fig. VI.*) Der Umrifs des Kernes, aus verdicktem Linin gebildet, erscheint sehr deutlich. Wenn das Nuclein und Paranuclein sich nach der Mitte der Zelle zurückziehen, dann wird das Linin, nicht mehr durch die anderen Substanzen verdeckt wie im ruhenden Kerne, sehr deutlich und ordnet sich in feinsten Filamenten an, welche von dem Umrisse des Kerns nach der zentralen Anhäufung von Nuclein ver-

laufen (*Taf. I, Fig. VIX*). In dieser Phase legen sich die Nucleintröpfchen nebeneinander und bilden eine Art langen, rosenkranzförmigen Fadens, der in sich selbst zusammengerollt ist, ein wahres Spirema, wie auf *Taf. II, Fig. II.* Das Nuclein nimmt in diesem Stadium nicht nur bedeutend an Umfang zu, sondern ändert auch seine chemische Reaktion, denn zweifellos ist die Reaktion des ruhenden und des in indirekter Teilung begriffenen Nucleins gegen Anilinfarben verschieden, und dies erscheint um so offenbarer, wenn die Zellen nach meiner Methode IV gefärbt worden sind. Denn das ruhende Nuclein färbt sich dann rot, leicht zu gelb neigend, das in Teilung begriffene aber glänzend gelb. (*Taf. VI, Fig. XXXVI.*)

Die Zunahme des Nucleins und die Änderung seiner chemischen Zusammensetzung bei in Karyokinese begriffenen Zellen hängt nach meiner Meinung beides von derselben Ursache ab, nämlich von seiner Durchtränkung mit einem Teile des Kernsaftes, worin ich von der Ansicht Flemmings, Hermanns, Wends und Hertwigs abweiche, welche, wie ich oben sagte, annahmen, dies rühre von der Einverleibung des Paranucleins (des Nucleolus) durch einen Teil des Nucleins her, denn die Zunahme des Nucleins und seine besondere Reaktion gegen Farben besteht auch vor dem Verschwinden der Nucleoli, wie es *Taf. II Fig. I* und *Taf. I, Fig. XVI* beweisen. Diese meine Meinung wird auch durch die Untersuchungen Bellonci's gestützt, welcher, wie ich schon sagte, an den Eiern des Axolotl nachgewiesen hat, daſs die Schlingen im Dyasterstadium viele kleine Kügelchen, gefüllt mit Kernsaft darstellen.

Durch die Vergröſserung und besondere Bildung des Nucleins und den Zerfall des Paranucleins nimmt der ganze Kern bedeutend an Umfang zu, während im Verhältnis der Protoplasmakörper kleiner und nach der Peripherie gedrängt wird und sich verdickt. In gewissen Phasen der Karyokinese kann diese Kompression so auffallend werden, daſs das Protoplasma ein konzentrisch gestreiftes Aussehen bekommt. (*Taf. I, Fig. XIII, XXIII, XXIV.*)

Cornil, welcher, wie wir sahen, eine wirkliche Wand des Kernes annimmt, behauptet, schon in diesem Stadium sei diese verschwunden, während Flemming der Meinung ist, erst in dem auf dieses folgenden Stadium verschwinde die Kernwand und werde resorbiert. Da ich an eine echte Kernmembran der Krebszellen nicht glaube, so besitzt für mich der Kern auch in diesem Stadium noch seine besondere Um-

hüllung, bestehend aus einer peripherischen Verdichtung und Verdickung des Linins.

In den anderen Phasen verschwindet jedoch die Lininhülle, und jenen Teil des Kernsaftes, den das Nuclein nicht aufgesaugt hat, verschluckt nach und nach das Zellprotoplasma, doch niemals ganz, denn in allen Phasen der Karyokinese ist es immer möglich, eine Grenzlinie zwischen dem mit Kernsaft getränkten Teile des Protoplasmas und dem nicht getränkten zu sehen, wie ich weiterhin sagen werde.

Ich mufs freimütig bekennen, dafs es mir in diesem Stadium der sich in Karyokinese befindenden Krebszelle, wie auch bei allen ruhenden niemals gelungen ist, im Zellprotoplasma etwas zu sehen, was auch nur von fern dem Centrosoma Van Benedens und Boveris ähnlich wäre. Ich wage darum nicht zu versichern, dafs es unter diesen Umständen nicht vorhanden sei, denn sehr vertrauenswürdige Autoren haben es angetroffen, aber anderseits glaube ich nicht, dafs dieser negative Befund meinen Untersuchungsmethoden zugeschrieben werden könne, denn ich glaube entschieden nicht, dafs sie weniger zweckmäfsig seien, als die von anderen benutzten.

Unter diesen Umständen kann ich also nicht sagen, ob in den in Mitose begriffenen Krebszellen das Centrosoma aus dem Protoplasma, oder aus dem Kerne entsteht. Aber da die Polarkörperchen zweifellos aus dem Centrosoma durch Teilung entstehen, und da sie sich nach meiner Methode IV graugrün färben, wie das Protoplasma, so bin ich geneigt, es eher für ein Produkt des Protoplasmas, als des Kerns zu halten.

Auf diese erste Phase der verhältnismäfsig typischen Mitose der Krebszelle, welche der des Spirema der normalen Pflanzen- und Tierzelle entspricht, folgt eine zweite, die der äquatorialen Platte, der chromatischen Spindel, oder besser der chromatischen Scheibe.

Es dauert nicht lange, so sammelt sich alles Nuclein und Paranuclein in der Mitte der Kernfigur, und die Nucleintröpfchen ordnen sich, eines neben dem anderen, kreisförmig und sehr regelmäfsig an, so dafs sie in derselben optischen Ebene gesehen, nebeneinander in Reihen liegend (chromatische Spindel, *Taf. I, Fig. XXII*) und, im ganzen übersehen, beim Drehen der Mikrometerschraube neben einander im Kreis liegend erscheinen. (Chromatische Scheibe, *Taf. I, Fig. I.*)

Nun besteht die Scheibe gewöhnlich aus zwei Schichten von Nucleintröpfchen, und oft kann man zwischen ihnen auch Tröpfchen von Paranuclein bemerken. (*Taf. I, Fig. XXII.*)

In dieser Phase erscheinen sehr deutlich die wichtigsten Elemente der karyokinetischen Entwickelung: die Polarkörper, welche bei voller Entwickelung aus drei verschiedenen Teilen bestehen, dem Arcoplasma, den radialen Streifen und dem Zentralkörper, und bekanntlich auf das Nuclein ebenso wirken, wie der Magnet auf Eisenfeilspäne.

Indessen nach meiner Meinung üben die Polarkörper höchst wahrscheinlich ihren Einflufs nicht zuerst auf das Nuclein, sondern auf die Tröpfchen von Paranuclein aus, welche mit dem des Nucleins vermischt sind, und wahrscheinlich auch vor der Bildung der chromatischen Spindel oder Scheibe, vielleicht infolge der stärkeren chemischen Verwandtschaft zwischen der die Polarkörper bildenden Substanz und dem Paranuclein, denn beide Substanzen sind acidophil.

Dieser Einflufs der Anziehung wird gleichzeitig auf alle Paranucleintröpfchen, und von beiden Polen mit derselben Stärke ausgeübt, so dafs die Paranucleintröpfchen sich zu sehr dünnen Fäden ausdehnen, die bald glatt, bald mehr oder weniger höckerig sind und von der Spindel nach den Polen zusammenlaufen.

Aus dem, was ich gesagt habe, folgt deutlich, dafs nach meiner Meinung die achromatische Spindel höchst wahrscheinlich aus dem Paranuclein entsteht, und nicht aus dem Linin, wie Hertwig meint; sie besteht aus zusammenhängenden Fasern von einem Pole bis zum anderen, die nicht am Äquator unterbrochen sind, wie Van Beneden und Boveri angeben.

Wenn auf diese Weise die achromatische Spindel gebildet ist, beginnt, wie auf eigenen Geleisen, der Auszug des Nucleins aus der Spindel nach den Polen, durch Anziehung der Polarkörper.

Diese Wanderung des Nucleins ist eine der interessantesten Erscheinungen, die man beobachten kann.

Wie ich sagte, besteht die Spindel, oder besser die achromatische Scheibe aus zwei Platten von Nucleintröpfchen, welche übereinander liegen. Wenn nun die Polarkörper anfangen, ihren Einflufs auf das Nuclein auszuüben, kann es geschehen, dafs die die beiden Scheiben bildenden Nucleinkörnchen, so zu sagen, alle zu gleicher Zeit magnetisiert, oder dafs die einen nach den anderen beeinflufst werden. Im ersten Falle werden die beiden Scheiben, die eine von der einen, die

andere von der anderen Seite in Masse nach den entgegengesetzten Polen hingezogen (*Taf. I, Fig. XVIII*) und im zweiten Falle erreicht das Nuclein Tropfen für Tropfen die Pole, und die wandernden Tröpfchen verlieren ihre Kugelgestalt und verlängern sich (*Taf. I, Fig. VII* etc.) um wieder rund zu werden, sobald sie ihre Bestimmung erreicht haben. (*Taf. I, Fig. XXV.*)

Diese Anziehung der Nucleintröpfchen der Spindel nach den Polen kann gleichzeitig von zwei Seiten stattfinden (*Taf. I, Fig. VII*), aber auch zuerst von einer Seite, und dann von der anderen eintreten (wenn sie an einem Pole schon beendet ist, ist sie am anderen noch in Thätigkeit) *Taf. I, Fig. XXIII*), und in diesem Falle ist der Polarkörper am ersten Pole wenig oder nicht, im zweiten dagegen sehr deutlich.

Es scheint, dafs die Nucleintröpfchen, ehe sie ihre Wanderung antreten, sich bisweilen teilen; wenigstens ist es gewifs, dafs die wandernden Tröpfchen der Spindel kleiner sind, als die ruhenden; aber wenn sie ihre Bestimmung erreicht haben, werden sie nach und nach wieder ebenso grofs, wie vorher.

Wenn der Auszug des Nucleins von der Spindel nach den Polen beendet ist, ordnen sich die Nucleintröpfchen kreisförmig um den Polarkörper an, und eigentlich so, dafs am Ende jedes protoplasmatischen Radialfilaments ein Tröpfchen Nuclein liegt. So bilden sich die Tochtersterne (Dyaster), welche im Profil gesehen wie Spindeln erscheinen (*Taf. I, Fig. XV*) und von vorn wie Scheiben. (*Linke Pole auf Taf. I, Fig. XXIV und IV, rechter Pol Fig. XXIV.*)

In diesem Stadium beginnt das Zellenprotoplasma, wie bei den typischen Mitosen, eine Art von Einbuchtung am Äquator der Zelle zu zeigen (*Taf. I, Fig. XVII*), welche immer deutlicher wird (*Taf. I, Fig. XIV u. VIII*) und zuletzt zur Bildung der beiden unabhängigen Tochterzellen führt (*Taf. I, Fig. V*), während dieser Zeit haben sich die Nucleintröpfchen in der Mitte der Tochterkerne gruppiert, die Polarkörperchen sind allmählich verschwunden, die Filamente der achromatischen Spindel sind dünner geworden und haben ihr böckeriges Aussehen verloren, und mitten unter den Nucleintröpfchen haben kleine Tröpfchen von Paranuclein angefangen, aufzutauchen.

In allen drei Perioden der verhältnismäfsig typischen Mitose der Krebszellen, der Prophase, der Metaphase und der Anaphase, kann man in den Zellen durch ihre verschiedene Dichtheit zwei Teile unter-

scheiden, einen äufseren oder peripherischen und einen inneren oder zentralen, und dieser letztere bildet, so zu sagen, das Substrat für die in Teilung begriffene Kernfigur. Die peripherische Zone besteht aus dichterer, oft körniger, bisweilen konzentrisch gestreifter Substanz (*Taf. I, Fig. XIII*), und ist vom Reste der Zelle deutlich durch eine Grenzlinie geschieden. Der zentrale Teil dagegen besteht aus weniger dichter, mehr homogener, selten äufserst feinkörniger Substanz. Der erste nimmt nach meiner Methode III eine rotgelbliche Farbe an und nach IV eine graugrüne, während der zweite mit der ersten Methode sich rosa, nach der zweiten grünlich färbt.

Nach meiner Meinung stellt die peripherische Zone den Teil des Protoplasmas dar, welcher nicht mit Kernsaft getränkt ist, und an der indirekten Kernteilung wenig Anteil hat. Der zentrale, mit Kernsaft durchtränkte Teil des Protoplasmas nimmt thätigen Anteil an der Kernteilung und bringt vielleicht das Centrosom und die Polarkörperchen hervor.

Die Untersuchungen über die erste Form der pathologischen Karyokinese der Krebszelle könnte ich folgendermafsen zusammenfassen:

1. Die Krebszellen haben keine echte Kernmembran, sondern eine durch peripherische Verdichtung des Linins gebildete Umhüllung.

2. Diese besondere Lininhülle verschwindet sehr frühzeitig bei der verhältnismäfsig typischen mitotischen Entwickelung der Krebszellen.

3. Am Zellprotoplasma kann man oft zwei durch eine Scheidungslinie abgegrenzte Zonen unterscheiden, die sich durch ihren Bau und ihre funktionelle Thätigkeit unterscheiden.

4. Das Nuclein zerfällt nicht in Bruchstücke, sondern in Tröpfchen, und ebenso zerfallen die Nucleoli in Tröpfchen.

5. Die Zunahme des Volumens und die Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Nucleins sind die Folge der Tränkung desselben mit Kernsaft.

6. Das Centrosom und die Polarkörperchen entspringen aus dem Protoplasma, und zwar aus dessen innerer Zone.

7. Die achromatische Spindel entsteht aus dem Paranuclein, und seine Fibrillen hängen von einem Pole zum anderen zusammen, ohne Unterbrechung am Äquator.

8. Die Kernkörperchen der Tochterzellen bilden sich von neuem aus der achromatischen Spindel.

β) und γ) Hyperchromatomitose und Hypochromatomitose.

Nach der verhältnismäfsig grofsen oder kleinen Menge der Nucleintröpfchen, welche in einer in relativ typischen Mitose befindlichen Krebszelle enthalten sind, kann man leicht zwei andere Formen der Mitose unterscheiden, die hyperchromatische und die hypochromatische.

Sehr wahrscheinlich stammen diese beiden Formen von Zellen her, von deren Kernen der erste reich an Nuclein (hyperchromatisch, Klebs), der zweite arm an Nuclein (hypochromatisch, Klebs) ist.

Eine in Hyperchromatomitose befindliche Zelle ist die auf *Taf. I, Fig. XXV* dargestellte, im Augenblick der Entwickelung der chromatischen Spindel zu Tochtersternen gezeichnet. Man zählt darin bis zu einhundert Nucleintröpfchen. Zwei in Hypochromatomitose befindliche Zellen sind *Taf. I, Fig. XII* abgebildet, in der Phase des Monaster und in *Fig. XXII* derselben Tafel in der Phase der chromatischen Spindel oder Scheibe; in der ersten zählt man kaum zwölf Nucleintröpfchen, in der zweiten noch weniger.

Aus in Hyperchromatomitose befindlichen Zellen entstehen hyperchromatische Tochterkerne (*Taf. I, Fig. V*), und aus den in Hypochromatomitose begriffenen entstehen hypochromatische Tochterkerne, welche sich ihrerseits durch Hyper- oder Hypochromatomitose vervielfältigen werden.

δ) Riesenmitose.

Unter dieser Benennung begreife ich alle in typischer oder atypischer Mitose begriffenen Krebszellen, welche über 40 μ Durchmesser hinausgehen; sie können bis zu 100 μ erreichen.

Die Riesenmitosen sind beim Krebs sehr häufig, besonders in dem des Eierstocks, wie schon Cornil (44) bemerkt hat. Am häufigsten gehören sie zu der atypischen, pluripolaren Mitose, die ich später beschreiben werde. Aber man findet auch relativ typische, symmetrische, bipolare; deswegen beschreibe ich sie an dieser Stelle.

Das ungeheure Volumen dieser Mitosen hängt bald von der ungeheuren Menge des Nucleins ab (*Taf. I, Fig. XXV*), bald von der riesigen Entwickelung der Attraktionssphären, der Polarkörperchen, des Arcoplasmas, der protoplasmatischen Ausstrahlungen, (*Taf. I, Fig. XI*)

bald von der bedeutenden Zunahme des Zellprotoplasmas (*Taf. I, Fig. XIII*), bald von allen diesen Ursachen zugleich herrühren.

Wenn nun die kleinen in Mitose begriffenen Krebszellen die sie umgebenden ruhenden Zellen nur wenig aus ihrer Lage verdrängen, so üben die Riesenmitosen, wie auch die atypischen, abortiven Mitosen einen auffallenden, oft ungünstigen Einfluſs auf sie. Denn mag nun der enorme Umfang der in Mitose begriffenen Zelle von übermäſsiger Entwickelung des Nucleins, oder von dem gewaltigen Anwachsen des Protoplasmas, oder von der übermäſsigen Zahl der sich bildenden Tochterkerne herrühren, wenn auch diese mit der Zeit irgend einem Degenerationsprozesse anheim fallen, so behalten diese Zellen eine gewisse Zeit lang ihre mehr oder weniger sphärsiche Gestalt und ihre groſse Dimension. So geschieht es, daſs die benachbarten, ruhenden Zellen nach und nach zusammengedrückt werden; ihr Umriſs wird konkav auf der Seite der in Mitose begriffenen Zelle und konvex auf der anderen, ihr Protoplasma degeneriert (hyaline, fettige, keratohyaline Degeneration), und zuletzt werden sie denen des Stratum lucidum der Epidermis gleich, und bilden konzentrische Streifen um die in Mitose begriffene Zelle.

Den ersten Anfang dieses Vorgangs kann man auf Taf. I, Fig. XIII beobachten, und ein weiter vorgerücktes Stadium auf Taf. II, Fig. XIV.

Die indirekte Zellteilung folgt aus einem Zusammentreffen von so zarten Vorgängen, daſs die geringste Störung des einen davon, aus irgend einer Ursache, sie leicht von ihrem normalen Typus abweichen läſst.

Diese störenden Ursachen können von verschiedener Art sein (elektrisch, thermisch, chemisch, mechanisch) und gleichzeitig alle Bestandteile der in Mitose befindlichen Zelle, oder nur einen davon betreffen (Protoplasma, Chromosome, achromatische Spindel, Polarkörper). In dem einen wie im anderen Falle kann man, je nach der Natur, Stärke und Dauer der störenden Ursache als Endresultat entweder die Abweichung der Mitose vom normalen Typus (atypische Mitose) oder ihren Stillstand in einer ihrer Entwickelungsphasen (abortive Mitose) erhalten.

II. Atypische Mitosen.

Unter dieser Benennung begreife ich zwei eigentümliche, pathologische Mitosen der Krebszelle: α) die pluripolare, und β) die asymmetrische.

α) Pluripolare, atypische Mitosen.

Schon vor langer Zeit hat Arnold (45) die multipolare Karyokinese beschrieben, und in der Folge haben Martin (46), Cornil (47), Tizzoni und Poggi (48), Denys (49), Klebs (50), Hansemann (51), Galeotti (52) und andere dergleichen in Tumoren angetroffen. Sie sind sehr häufig beim Krebs, besonders bei den Drüsenkrebsen. Ich habe auf *Taf. I, Fig. XI* eine prächtige tripolare Mitose dargestellt, im Stadium der chromatischen Spindeln, mit drei typischen Polarkörpern, und auf *Taf. II, Fig. V* eine andere tripolare Figur, gegen das Ende der Wanderung des Nucleins von den Spindeln zu den Polen, um die drei Tochtersterne zu bilden, und in *Fig. VI* derselben Tafel eine andere tripolare Mitose, in welcher die drei Tochtersterne (Triaster) schon fertig sind und das Zellprotoplasma in seiner Teilung schon weit fortgeschritten ist.

Eine seltsame multipolare Mitose ist die auf *Taf. I, Fig. XIV* abgebildete. In ihr ist das Nuclein zusammengehäuft, um hauptsächlich drei chromatische Spindeln zu bilden, wie in *Fig. XI* derselben Tafel; aber ein Teil davon ist als Kreisbogen angeordnet, um die Enden zweier von diesen Spindeln mit einander zu verbinden. Von den Polarkörpern sind zwei sehr deutlich, wohlgebildet, und liegen wie die entsprechenden in *Fig. XI;* aber statt des dritten Körperchens findet man um unteren Teil des Kreisbogens zwei Haufen von homogener, rotgefärbter Substanz. (Centrosom in direkter Teilung?)

Auf *Taf. II, Fig. IV* ist eine tetrapolare Teilung abgebildet im Stadium der Tochtersterne (Tetraster) mit einer Andeutung der achromatischen Spindel und von Polarkörpern; aber das Protoplasma schickt sich nicht zur Teilung an.

Endlich ist auf *Taf. VII, Fig. XVI* eine pentapolare Mitose dargestellt, aus einem Adeno-Karzinom des Ovariums stammend, im Stadium der chromatischen Spindeln mit fünf Polarkörpern und ihren protoplasmatischen Ausstrahlungen.

Über den Mechanismus der Entstehung dieser pluripolaren, karyokinetischen Figuren in Krebszellen weifs ich nichts bestimmtes zu sagen. Zwei Hypothesen könnte man aufstellen: entweder, dafs ein chemischer Reiz die normale Richtung des Centrosoms gestört hat, oder dafs die Zellen ursprünglich, in ihrem Ruhezustande, mit zwei oder mehr Kernen versehen waren. Zur Stütze der ersten Hypothese könnte man die

Untersuchungen von Schottländer (53) und die von O. und R. Hertwig (54) anführen, von denen der erstere durch Kauterisation der Hornhaut des Frosches mit konzentrierter Lösung von Chlorzink im Endothel der Descemetschen Membran pathologische, multipolare Mitosen hervorrief, und die beiden anderen haben unter der Einwirkung einer 0,05 prozentigen Lösung von schwefelsaurem Chinin und in einer halbprozentigen von Chloralhydrat den Teilungsvorgang atypisch verlaufen sehen, denn nicht nur wurden die polaren, protoplasmatischen Strahlungen und die Fibrillen der achromatischen Spindel atrophisch, sondern die Kernsegmente wichen langsam zurück auf ihrem Entwickelungswege und stellten den blasigen Kern im Ruhezustande wieder her. Dieser wurde bald darauf zum Ausgangspunkt einer neuen, aber wesentlich veränderten Teilung, denn an der Oberfläche des Kernes bildeten sich nicht zwei, sondern vier protoplasmatische Ausstrahlungen.

Zu Gunsten der zweiten Hypothese würden die Beobachtungen von Denys (55) über die Riesenzellen des Knochenmarks und die von Kostanecki (56) über die Riesenzellen der embryonalen Leber der Säugetiere sprechen.

Ich neige mich aus Gründen, die ich im dritten Teile dieser Arbeit angeben werde, mehr der ersten, als der zweiten Hypothese zu.

β) Atypische, asymmetrische Mitosen.

Diese Art der Mitose ist beim Krebs von Hansemann (57) gut beschrieben worden und ich habe sie häufig bei meinen Untersuchungen beobachtet.

Bei diesen besonderen, pathologischen Mitosen häuft sich das Nuclein an den Polen nicht in derselben Menge an; daher sind die Tochtersterne (Dyaster, Triaster, Tetraster etc.) nicht gleich reich an Nuclein, und während der eine wenig Chromosome zählt, enthalten andere mehr davon.

Man mufs in diesen Fällen annehmen, dafs nicht alle Polarkörperchen dieselbe Anziehungskraft besitzen, und dafs das stärkere mehr Nuclein anzieht, als das schwächere. Wenn nach der Bildung der Tochtersterne das Cytoplasma die Kernteilung begleitet, begreift man leicht, dafs das protoplasmatische Segment des an Nuclein reicheren Tochtersternes voluminöser sein wird, als das des an Nuclein ärmeren, und dafs zuletzt, nach Vollendung der Karyokinese, die Tochterzellen verschieden grofs ausfallen werden.

III. Abortive Mitose.

Ich habe oben gesagt, dafs die verschiedenen Ursachen, welche die Entwickelung der Mitose stören, entweder das Centrosoma, die Polarkörperchen, die Chromosome, die achromatische Spindel und das Zellprotoplasma, jedes für sich allein, oder gleichzeitig mehrere dieser Teile, oder nur einige von ihnen betreffen können. Daraus könnte man mit Recht vermuten, dafs verschiedene Arten von abortiven Mitosen zu unterscheiden wären.

Aber diese theoretisch so scharfen Unterschiede kann man in der Praxis nicht machen, denn man findet niemals, dafs nur ein einziger der die karyokinetische Figur bildenden Teile in seiner Entwickelung gestört worden sei, sondern immer mehrere zugleich; sie sind so innig mit einander verbunden, dafs die Entwickelungsstörung des einen zugleich die anderen beeinflufst.

Dennoch kann man, glaube ich, eine gewisse Einteilung der abortiven Mitosen versuchen, wenn man einer gewissen Ideenreihe folgt, die ich angeben will.

Wenn man die ganze karyokinetische Entwickelung einer Zelle in zwei grofse Perioden teilt, von denen die erste vom Spirema zum Diaster, die zweite vom Dispirema bis zur vollständigen Ausbildung der beiden Tochterzellen reicht, wird es leicht sein, festzustellen, dafs während der ganzen ersten Periode das für die indirekte Teilung wichtigste Organ das Centrosoma nebst den Polarkörperchen ist, während in der zweiten Periode, nach Verschwinden der Letzteren, der für die Entwickelung der Mitose wichtigste Teil durch das, wie oben gesagt, durch die Tränkung mit Kernsaft modifizierte Zellprotoplasma dargestellt wird. Denn in der ersten Periode hängen von den Polarkörperchen die Bildung der achromatischen Spindel des Paranucleins, die Polarisation des Nucleins zuerst zur Spindel und zuletzt zum Dyaster ab; während der zweiten Periode bewirkt das Protoplasma die endliche, vollständige Teilung der Mutterzelle in die Tochterzellen.

So wird denn irgend eine Störung der Funktion der Polarkörperchen in einer der Phasen der ersten Periode eine Entwickelungshemmung der Mitose in dieser Phase, also eine abortive Mitose zur Folge haben, während eine Degeneration des Protoplasmas während der zweiten Periode die nicht vollständige Unabhängigkeit der Tochterzellen von der Mutterzelle einen mitotischen Abort veranlassen wird.

Da jedoch die Polarkörperchen bekanntlich ein Produkt des Zellprotoplasmas sind, so übt das Zellprotoplasma indirekt grofsen Einflufs auf die karyokinetische Entwickelung aus, und besonders auf deren Anfang.

Dies vorausgesetzt, schliefse ich, dafs die wichtigste, wenn nicht einzige Ursache, welche die karyokinetische Entwickelung einer Zelle hemmen kann, sei es zu Anfang der Prophase, oder gegen das Ende der Anaphase, von der Degeneration des Zellprotoplasmas herrührt, während gegen das Ende der Prophase, während der Metaphase und zu Anfang der Anaphase der Abort der Mitose auch die Folge einer Alteration sein kann, welche nur die Polarkörperchen, oder nur das Nuclein betrifft.

Aus diesem Grunde könnte man die abortiven Mitosen der Krebszellen nach meiner Ansicht folgendermafsen einteilen:

α) Wegen ausgebliebener Polarisation des Paranucleins.

β) Wegen atypischer Polarisation des Nucleins.

γ) Wegen Aberration der Kernsegmente oder Chromosome.

δ) Wegen Atrophie (?) der Polarkörperchen.

ε) Wegen Degeneration des Zellprotoplasmas.

Ich werde jeden dieser Typen kurz besprechen, indem ich mich im wesentlichen auf die Abbildungen beziehe, welche die Arbeit begleiten.

α) Die ausgebliebene Polarisation des Paranucleins zur achromatischen Spindel hängt, wie gesagt, von der Abwesenheit der Polarkörperchen ab, sodafs diese Form der abortiven Mitose, da sie das Vorbereitungsstadium zur Karyokinese nicht überschreiten kann, besser Versuch zur Mitose zu nennen wäre.

Die *Figuren XXVI* und *XXVII* auf *Taf. I* zeigen zwei Typen von diesen Versuchen zur Mitose. In beiden ist zwar die sogenannte Kernmembran ganz verschwunden, aber man sieht keine Andeutung von Polarkörperchen, und während das Nuclein sich in Tröpfchen anordnet, wie in dem Vorbereitungsstadium der oben beschriebenen relativ typischen Mitose, polarisiert sich das Paranuclein gar nicht, weder in Gestalt von Fibrillen der achromatischen Spindel, noch von Tröpfchen, denn die in *Fig. XXVII* sichtbaren, lebhaft rot gefärbten, in konzentrischen Kreisen um den zentralen Haufen von Nuclein angeordneten Kügelchen von homogener Substanz sind nicht durch Fragmentation

des Paranucleins, sondern durch hyaline Degeneration des Cytoplasmas entstanden.

β) Bisweilen zeigen jedoch das Nuclein und das Paranuclein eine gewisse, manchmal sogar sehr regelmäſsige Polarisation, aber nach einem Typus, der sonst in keiner Phase der typischen Karyokinese vorkommt, sodaſs man nicht begreifen könnte, auf welche Weise aus einer Zelle mit solch atypischer Polarisation des Nucleins und Paranucleins zuletzt die beiden Tochterzellen hervorgehen könnten.

Auf *Taf. I, Fig. XXVIII* ist eine Mitose dieser Art abgebildet. Das Nuclein ist sehr regelmäſsig und symmetrisch polarisiert, zum kleinen Teil in einen zentralen Haufen gruppiert, und zum gröſsten Teil um diesen in konzentrischen Kreisen und Halbkreisen angeordnet. Es ist nicht möglich, ein Centrosom zu sehen, aber das Paranuclein bildet zarte, strahlige Fibrillen, welche von dem zentralen Nucleinhaufen zu den ersten Reihen der Nucleintröpfchen verlaufen, fast wie man es im Stadium der Sterne an typischen, karyokinetischen Figuren beobachtet.

γ) Die Aberration eines Teiles der Chromosome halte ich weniger für eine Ursache, als für eine Mitursache der abortiven Mitosen bei Krebs.

Auf *Taf. II, Fig. XIV* zeigt die Zelle c eine abortive Mitose durch Aberration eines Teils der Chromosome. In ihr ist das Nuclein zur Bildung der Tochtersterne polarisiert, aber fünf Kernsegmente sind abgeirrt, drei nach einer Seite und zwei nach der anderen, die achromatische Spindel ist am Äquator unterbrochen, die beiden Stücke sind verschoben und das Protoplasma zeigt keine Andeutung einer Teilung.

Man muſs hierbei die sogenannten abirrenden Chromosome wohl von den oben beschriebenen unterscheiden, die ich wandernde Chromosome nennen möchte. Denn die ersteren finden sich in der in Mitose begriffenen Zelle ohne Ordnung zerstreut, haben den ihnen von den Fibrillen der achromatischen Spindel gezeigten Weg verlassen (*Taf. II, Fig. XIV, c*), während man die anderen immer längs diesen Fibrillen, oder in Verbindung mit den protoplasmatischen Strahlungen der Polarkörper antrifft. (*Taf. I, Fig. XXII, VII, etc.*)

Ich erwähne dies, weil die Autoren gewöhnlich diesen Unterschied nicht machen; darum ist es nötig, um Verwirrung zu verhüten. Morpurgo (58) z. B. sprach auf dem letzten internationalen Kongreſs zu Rom von färbbaren Körpern in Krebszellen, und nannte „abirrend“

auch die Chromosome, die ich „wandernd“ nenne. Ich bestreite nicht, dafs es sich dabei nur um Worte handelt, wie wir bei der Besprechung der sogenannten färbbaren Körper des Krebses sehen werden.

δ) Auf *Taf. II, Fig. IV* ist eine durch Atrophie und Verschwinden der Polarkörperchen abortive Mitose abgebildet. In ihr gruppiert sich der gröfste Teil des Nucleins in vier sich ziemlich symmetrisch am Äquator und an den Polen der Zelle anordnende Häufchen; der kleinste Teil liegt ohne Ordnung in dem unteren Segmente der Zelle. Auch hier findet sich keine Spur von Polarkörperchen und achromatischer Spindel; aber man darf vermuten, dafs es nicht immer so gewesen ist, dafs vielmehr die Zelle früher mit vier Attraktionssphären versehen war (daher die Anordnung des Nucleins in die vier Häufchen), welche in der Folge atrophisch wurden und verschwanden, wodurch sie den Stillstand der Mitose in dieser Phase bewirkten, welche man mit der des Tetraster vergleichen kann.

ε) Aber die interessantesten Formen der abortiven Mitosen sind die, welche von Degeneration, besonders des Protoplasmas, abhängen.

Ich werde in der Folge, im vierten Kapitel, alle besonderen Degenerationen beschreiben, denen das Protoplasma der Krebszellen sowohl in der Ruhe, als während der Mitose ausgesetzt ist (die hyaline, schleimige, colloide Degeneration, die Keratinisation etc.). Daher werde ich hier von diesen Vorgängen nur das Wenige sagen, was ich zum Verständnis des Grundes des Aborts der Mitose für nötig halte.

Die Alterationen, welche am häufigsten die in Mitose begriffene Krebszelle treffen, sind die hyaline und keratohyaline Degeneration (Keratinisation nach Petersen u. a.). Weniger häufig ist die schleimige Metamorphose, am seltensten die Colloid-Degeneration. Ich werde von den beiden ersten etwas ausführlicher handeln, die anderen nur erwähnen.

Die hyaline Degeneration kann den Abort der karyokinetischen Figur nur dann herbeiführen, wenn sie eine gewisse Intensität und Ausdehnung erreicht.

Einen leichten Grad von hyaliner Degeneration zeigt das Protoplasma der in Mitose befindlichen, auf *Taf. II, Fig. VII* abgebildeten Zelle. Das Protoplasma ist nach der Peripherie zu ein wenig verdichtet und nach der Mitte zu verdünnt. Es zeigt ein rundliches, aus homogener Substanz bestehendes Körperchen, mit sechs groben, stärker gefärbten und dichteren Körnchen bestreut, von denen das gröfste um sich

einen leeren Raum hat. Ähnliche, aber viel kleinere Körnchen sind verschiedenartig durch den Rest des Protoplasmas zerstreut.

Die Nucleinkörnchen sind sämtlich in eine ovale Masse zusammengehäuft, welche mehr nach einem Pol, als nach der Mitte der Zelle zu liegt, und das Paranuclein ist in wenige kleine, mit dem Nuclein gemischte Tröpfchen zerfallen. Die sogenannte Kernwand ist verschwunden, und man bemerkt keine Andeutung von Attraktionssphären, oder achromatischer Spindel.

Nun ist jenes Körperchen von hyaliner Substanz, welches sich nach meiner Methode III rot, und nach Methode IV wesentlich graugrün färbt, mit dunkelblauen und auch roten Körnchen (*Taf. VI, Fig. XXXIII XXXV, XXXVI*) in allem einigen der Körperchen von Soudakewitch, Foà etc. ähnlich, die sie in ruhenden Krebszellen angetroffen und für spezielle Parasiten erklärt haben. Ich sage dies, um eine Thatsache festzustellen, dafs nämlich nach meinen Beobachtungen die Meinung von Ruffer und Plimmer (59) unrichtig ist, die angeblichen Krebscoccidien fänden sich niemals in Zellen, die sich in Mitose befinden, und nicht, weil ich glaube, nur aus diesem Grunde den Körpern Foàs die parasitische Natur absprechen zu müssen, denn wer Erfahrung über das Coccidium oviforme des Kaninchens hat, weifs, dafs man dieses nicht selten in den in Mitose befindlichen Zellen antrifft. Ich habe auf *Taf. VIII, Fig. XVI* eine in Mitose begriffene Zelle dargestellt, worin sich ein Coccidium oviforme im gregariniformen Stadium befindet, auch damit man zwischen wirklichen und angeblichen Coccidien unter denselben Umständen einen Vergleich anstellen könne.

Ich wiederhole, dafs man nicht mit Sicherheit sagen kann, die hyaline Degeneration müsse immer zum Abort der Mitose führen, denn wenn sie nicht eine gewisse Ausdehnung und Intensität erreicht — deren Grenzen sich auf keine Weise bestimmen lassen — kann die Zellteilung ihre ganze Entwickelung durchmachen (*Taf. VI, Fig. XXIX* und *XXXVI*), was nicht möglich ist, wenn der Degenerationsprozefs das ganze Cytoplasma ergriffen hat, wie in *Fig. XXVII* auf *Taf. I*, welche schon oben bei den Versuchen zur Mitose angeführt worden ist.

Aber mit voller Sicherheit kann man behaupten, dafs die keratohyaline Degeneration (Keratinisation) immer zum Abort der Mitose führt, sowie die Colloidentartung des Zellprotoplasmas.

Den ersten Anfang der keratohyalinen Degeneration des Protoplasmas der Krebszellen, die sich in Mitose befinden, kann man *Taf. II*,

Fig. VIII beobachten, viel weiter vorgerückte Stadien *Taf. II, Fig. IX, XI, XIV a, XVI* und *Taf. I, Fig. XXXIV.*

In *Fig. IX* und *XI, Taf. II,* ist das Protoplasma stark verdickt und verdichtet, und in konzentrischen Streifen um den in indirekter Teilung begriffenen Kern angeordnet; in der ersten Figur befindet es sich im Stadium des Spirema, in der zweiten im Vorbereitungsstadium. In *Fig. XI* nimmt aufserdem das Protoplasma, welches bei diesem besonderen Degenerationsvorgange immer an Volumen zunimmt, und in welchem jeder neue, konzentrische Streifen eine weitere Phase der Degeneration anzeigt, da es auf einer Seite durch den stark vergröfserten Kern, auf der anderen durch die umgebenden Zellen zusammengeprefst wird, die seltsamsten Gestalten an, besonders diejenigen, welche ihm die Lage der benachbarten Zellen erlaubt. Daher scheinen solche in Mitose begriffenen Zellen mit Pseudopodien versehen zu sein (Pseudopodien des Parasiten von Kurloff), welche sich in die Intercellularräume eindrängen und bisweilen bedeutende Länge erreichen, und seltsame Formen annehmen. (*Taf. I, Fig. XXXIV.*) Im Kerne (*a*) ist dabei noch das Kernkörperchen (*c*) deutlich zu sehen, sowie die Lininfilamente.

Abortive Mitosen, wie die hier beschriebenen, sind von Clarke (60) erklärt worden fur free parasites, showing mitotic activity.

Eine noch auffallendere Degeneration ist die, welche die beiden in Mitose begriffenen Zellen auf *Taf. II, Fig. XVI* ergriffen hat; ich kann nicht sagen, ob es zwei schon scharf differenzierte Tochterzellen, oder zwei von einander unabhängige Zellen sind, davon jede am Anfang der Prophase steht.

Sehr interessant ist die Form der auf *Taf. I, Fig. XXXII* dargestellten abortiven Mitose. Hier ist die keratohyaline Degeneration des Zellprotoplasmas in der Anaphase eingetreten, und zwar nach der vollständigen Teilung des Mutterkerns in die drei Tochterkerne, worauf das Zellprotoplasma in seiner Teilung gestört worden ist, und die ganze Zelle eine seltsame Gestalt angenommen hat. Die Nucleintröpfchen in den drei Tochterkernen sind ziemlich regelmäfsig angeordnet und in einer homogenen, dünnen, sich leicht rosa-violett färbenden, sich deutlich vom Zellprotoplasma unterscheidenden Substanz enthalten, welches mit Keratohyalinkörnchen in gröfserer Menge besonders in ihrer Nähe bestreut ist. Diese homogene Substanz, in welcher sich das Nuclein befindet, nimmt die ovalen, keulenförmigen oder runden Formen der Nucleinhäufchen an (*Taf. I, Fig. XXXII*), bleibt immer scharf von

dem keratinisierten Protoplasma getrennt und kann von ihm zu einem feinen Streifchen zusammengedrückt (die beiden unteren Zellen in *Fig. XXXIV, Taf. I*), aber niemals vernichtet werden.

Andere durch Keratinisation abortiv gewordene, karyokinetische Figuren des Zellprotoplasmas sind *Taf. I, Fig. XXXIV* und *Taf. II, Fig. XIV a*, und *XXVII a* abgebildet, die ich der Kürze wegen nicht beschreibe.

Zwei sehr sonderbare Zellformen verdienen noch beschrieben und erklärt zu werden; es sind die auf *Taf. I, Fig. XXXIII* und *XXXV* abgebildeten. Die erste ähnelt dem unteren Abschnitte eines Femurs mit seinen beiden Condylen und der Incisura intercondyloidea, und läfst sich in verschiedene Teile teilen, welche von aufsen nach innen folgende sind: der erste, aus homogener, rot gefärbter Substanz bestehend; der zweite, grün gefärbte, besteht aus einer zu sphärischen Tröpfchen in den Condylen angeordneten Substanz, übrigens ohne bestimmte Form, und ein dritter zentraler Teil, durch eine ebenfalls rot gefärbte, in mehr oder weniger höckerige und runzelige Fibrillen geteilte Substanz gebildet. Aufserdem finden sich an den Condylen zwei grün gefärbte Haufen von Tröpfchen.

Nach der Art, wie die verschiedenen Substanzen gegen die Anilinfarben reagieren und nach der Form, die sie annehmen, bin ich der Meinung, dafs die erste Zone aus hyalin degeneriertem Protoplasma, die zweite, nebst den Haufen an den Condylen, aus Nuclein besteht, und die zentrale durch Paranuclein gebildet wird, welches wie die Fibrillen der achromatischen Spindel angeordnet ist, und dafs die ganze Figur eine in abortiver Mitose befindliche Krebszelle darstellt, weniger vielleicht durch hyaline Degeneration des Protoplasmas, als durch atypische Polarisation des Nucleins und Paranucleins veranlafst.

Und nun zu *Fig. XXXV, Taf. I.* Auch diese könnte man zuerst für eine abortive Mitose durch Keratohyalin-Entartung halten, denn die spezielle Reaktion der Körnchen, mit denen sie bestreut ist, gegen meine Färbungsmethoden machen sie in allem diesen Arten von Mitosen ähnlich; aber es wäre schwer zu bestimmen, bei welcher ihrer Phasen diese Mitose von der Degeneration überrascht und in ihrer Entwickelung aufgehalten worden ist, so atypisch ist die Stellung der Körnchen, welche wegen ihrer Grünfärbung für Nuclein, aber für stark entartetes, gehalten werden. Aus diesen Gründen bin ich geneigt, sie nicht für eine Form von abortiver Mitose, sondern für eine, so zu sagen, in Auf-

lösung befindliche zu halten, und da dieser Vorgang mit dem vergleichbar ist, was man in ruhenden Zellen Karyorhexis nennt, so will ich diese besondere Form der in Mitose befindlichen Zelle des Verständnisses wegen Mitosirhexis nennen.

Colloid-Degeneration in Mitose befindlicher Zellen.

Auf die Entwickelungshemmung einer sich in Mitose befindenden Zelle folgt aus einer der oben von mir angegebenen Ursachen, zuletzt die Degeneration der ganzen karyokinetischen Figur und die am häufigsten eintretende ist die colloide.

Sogleich nach dem Abort der Mitose beginnt in der Zelle ein Rückbildungsprozefs: sie wird kleiner, zieht sich zusammen, löst sich von den Nachbarzellen ab und bleibt von dem übrigen Gewebe isoliert. (*Taf. I, Fig. XXVI, XXVIII, XXXIII, XXXIV etc.*) Bald darauf erscheinen im Protoplasma rundliche (*Taf. II, Fig. X*) oder ovale Körnchen (*Taf. I, Fig. XXXI*), welche sich grün färben. Das Nuclein fährt anfangs fort, seine besondere Form und Reaktion zu zeigen, aber bald darauf wird die Form der Chromosome unregelmäfsig, und sie verschmelzen zu einer homogenen Masse, welche sich wenig lebhaft blafsgrün färbt. (*Taf. I, Fig. XXX.*) Dieser Haufen so alterierten Nucleins ist zu Anfang noch von der homogenen, schwach rot gefärbten Substanz umgeben, aber später ändert sich auch die Reaktion dieser Substanz, sie wird zuerst etwas grünlich rosa (*Taf. I, Fig. XXX*) und dann entschieden grün (*Taf. I, Fig. XXXI*) als wenn das Nuclein einer Art von Verflüssigung anheimfiele und sie durchtränkte.

Ich habe in den beiden beschriebenen Figuren die seltsamsten Formen von in abortiver Mitose befindlichen und degenerierten Krebszellen dargestellt, die, welche ihrer Form nach am leichtesten für Parasiten gelten könnten, und habe versucht, sie zu erklären. Ich wage jedoch nicht zu behaupten, die von mir gegebene Deutung sei die richtige; wahrscheinlich könnte der Prozefs auch von meiner Annahme verschieden sein; aber davon bin ich überzeugt, mag man ihn so, oder anders erklären, dafs es sich um Krebszellen und nicht um Parasiten handelt.

Abortive Amitose.

Man trifft bisweilen in den Krebszellen eine Hindeutung auf jene Art der Zellvermehrung an, welche man Amitose, oder direkte Kernteilung nennt.

Trotz allen meinen Nachsuchungen habe ich nicht gefunden, dafs ein Anderer diesen Vermehrungsprozefs bei den Krebszellen beschrieben

hätte, mit Ausnahme von Galeotti (61), welcher in einer seiner Arbeiten etwas darüber sagt.

Bei diesem Vorgange der direkten Teilung bilden sich bekanntlich weder Attraktionssphären, noch Kernsegmente, noch Polarkörperchen, sondern der Kern zerfällt direkt in zwei, in vier Tochterkerne, von denen jeder aus derselben Substanz besteht, wie der Mutterkern.

Der erste Anfang der Amitose in Krebszellen wird durch eine auffallende Vergröfserung des Nucleolus oder der Nucleoli charakterisiert. (*Taf. IV, Fig. A.*) In diesem Stadium kann man deutlich beobachten, dafs die sogenannte Kernmembran aus einer homogenen, intensiv rot gefärbten Substanz besteht, von welcher zarte, ebenfalls rot gefärbte Filamente ausgehen, und an welche sich das Nuclein in radialen Fäden anlehnt, welche grün gefärbt sind. Ich habe schon gesagt, dafs dieser homogene Umrifs des Kernes wegen seiner besonderen Reaktion gegen Anilinfarben und wegen der Natur der Filamente, die von ihm ausgehen, aus Linin besteht, welches an dieser Stelle stark verdichtet ist.

Auf diese erste amitotische Phase folgt im Kerne das Erscheinen eines Lininstreifens, welcher von einem Punkte des Kernumfangs zum entgegengesetzten verläuft und den Kern in zwei gleiche Teile teilt. (*Taf. II, Fig. XXV d.*)

Bald darauf wird diese Linie auf beiden Seiten mit Nuclein bekleidet, und dann erscheint an ihren beiden Enden eine Einbuchtung, welche immer tiefer wird und zuletzt zur Teilung des Kernes in zwei gleiche Hälften führt. (Tochterkerne.)

Bei diesem Teilungsvorgange ist zu bemerken, dafs der perinucleäre Lininumriss dem Kerne bei seiner Teilung nicht folgt; und der dreieckige Raum, welches durch die Basis des Umfangs des Mutterkernes und durch die Seiten der Peripherie der beiden Tochterkerne gebildet wird ist nicht leer, sondern mit einer rot gefärbten, netzförmigen Substanz gefüllt, welche ebenfalls aus Linin des Mutterkerns besteht und nicht an der direkten Teilung teilnimmt. (*Taf. IV, Fig. B.*)

Durch einen gleichen Vorgang erfolgt die direkte Teilung des Kerns in vier Tochterkerne, indem sich statt der einen zwei Abgrenzungslinien bilden, die sich unter mehr oder weniger rechten Winkeln schneiden. (*Taf. IV, Fig. C.*)

Die durch Amitose entstandenen Kerne sind sehr reich an Nuclein, arm an Linin und enthalten ein verhältnismäfsig grofses Kernkörperchen.

Ich habe in Krebszellen niemals auf die direkte Teilung des Kerns eine entsprechende Teilung des Protoplasmas folgen sehen; dagegen habe ich die deutlichsten Degenerationen angetroffen, bald eines, bald aller Tochterkerne, bald der Kerne und des Protoplasmas zugleich, wie ich weiterhin in den Kapiteln IV und V über die Pathologie des Protoplasmas und über die des Kerns der Krebszelle ausführen werde.

Endogene, abortive Vermehrung.

Aus diesen Gründen nenne ich diesen besonderen Vermehrungsprozefs der Krebszellen abortive Amitose.

Unter dieser Benennung verstehe ich eine besondere Vermehrungsart der Krebszellen, welche wegen der Entstehungsweise der Tochterkerne mit dem Bildungsprozesse multipolarer Kerne verglichen werden kann, den A. Hertwig (62) und Brandt (63) bei den Radiolarien beschrieben haben.

Wie schon bei der Amitose, mufs ich bemerken, dafs es sich auch hier um Teilungsversuche und nicht um wirkliche Zellteilung handelt, denn ich habe niemals gesehen, dafs auf die Teilung des Kerns die des Protoplasmas gefolgt wäre.

Die *Fig. XXVI* und *XXVII* auf *Taf. II* stellen zwei in endogener Vermehrung begriffene Zellen in verschiedenen Perioden ihres Lebens dar.

Der Kern der ersten Zelle ist ungeheuer vergröfsert und in viele Tochterkerne geteilt, welche einen Nucleolus (Paranuclein), eine Hülle (verdicktes Linin, oder Amphipyrenin nach Zacharias) und zwischen Nucleolus und Hülle Spuren von Nuclein in zarten Filamenten und Körnchen zeigen. Das ganze Zellprotoplasma ist auf eine kleine Zone beschränkt, welche die Zelle nach Art einer Membran mit doppeltem Umrifs begrenzt, und von strahligen Streifen durchzogen (den sogenannten Porenkanälen Schröns, wovon ich im zweiten Kapitel gesprochen habe).

Aus der Anordnung, welche die verschiedenen Bestandteile des Mutterkerns in den Tochterkernen zeigen, kann man mit Recht schliefsen, dafs, während bei der direkten Teilung das Nuclein sich teilt, dies bei der endogenen Vermehrung (wie auch bei der Amitose) mit dem Paranuclein geschieht, und dafs die Bruchstücke des letzteren zu Attraktionssphären (wie spezielle Centrosome) des Nucleins werden.

Aber, wie ich sagte, auf die Kernteilung folgt niemals die Teilung des Protoplasmas, weswegen die Tochterkerne mit der Zeit degenerieren; dann erscheint das ganze Kernnest, wie ich es nenne, wie

in *Taf. II, Fig. XXVII.* Hier ist das ganze Zellprotoplasma auf das geringste Mafs reduziert, auf ein dünnes, keratinisiertes Streifchen mit sehr feinen, borstenförmigen protoplasmatischen Fortsätzen und die Tochterkerne zeigen keine Spur von Nuclein mehr; sie haben eine Art von Membran mit doppeltem Umrifs, welche eine homogene Substanz und hyaline Körnchen (degenerierte Kernkörperchen) in verschiedener Zahl einschliefst.

Eben diese, durch solche Vorgänge entstandene und degenerierte Kernnester hat Jackson Clarke (64) als Haufen von körnigen Sporen des Krebsparasiten gedeutet, oder als „free parasite dividing into round daughter-cells".

Ich mufs hier bemerken, dafs man das, was ich Kernnester bei der endogenen Vermehrung nenne, nicht mit den Zellnestern von Cornil verwechseln darf, welche nach diesem Autor Einschlüsse von Tochterzellen in eine grofse Mutterzelle bedeuten, noch auch mit den vielkernigen Riesenzellen, welche, wie ich in der Folge sagen werde, durch Verschmelzung von Zellen entstehen.

Kapitel IV.

Pathologie des Protoplasmas der Krebszellen.

Inhalt: *Hauptsächliche Degenerationen des Protoplasmas der Epitheliomzellen. 1. Lucidifikation. 2. Keratohyalinosis. 3. Fadige Plasmolysis. — Körper von Darier. — Zooit und Sporozooit und Rhapalocephalus von Korotneff etc. — Hauptsächliche Degenerationen des Protoplasmas, und insbesondere der Absonderung der Zellen von Drüsenkrebsen. Untersuchungsmethoden. — 1. Pseudomuköse Metamorphose. 2. Hyaline Degeneration. 3. Colloiddegeneration. 4. Amyloidartige Degeneration. — Körper von Russell. — Körper von Thoma-Sjöbring. — Amyloidartige Krebskörper.*

Eigentümliche Degeneration der Epitheliomzellen.

Schrön (65) hat schon im Jahre 1863 in den Zellen der Malpighischen Schleimschicht einen eigentümlichen Degenerationsvorgang beobachtet und unter dem Namen „Solidifikation des Zellprotoplasmas" oder „Konsolidation der Membran mit dem Inhalte" beschrieben.

Aber Petersen (66) war es, der zuerst die Keratinisation in den Krebszellen genau studierte und bewies, dafs diesem Degenerationsprozesse die Pseudococcidien von Darier zuzurechnen sind. Er ist der Meinung, dafs bei der Bildung des Keratohyalins in den Zellen zwei wodurch ihre Reaktion gegen Farben und ihre Lichtbrechung verschiedene Zonen erscheinen, nämlich eine perinucleäre und eine periprotoplasmatische, durch ein Coccidium von Darier mit Kapsel und Kern zum Vorschein kommt. Wenn dann die perinucleäre Zone zerfällt und die Kernsubstanz sich in Körnchen im Protoplasma verbreitet, dann entsteht ein Pseudococcidium, versehen mit einer Kapsel (der keratohyalinen, periprotoplasmatischen Zone), und mit Sporen (den Chromatinkörnchen). Noch seltsamere Figuren, welche ganz das Aussehen von Parasiten annehmen, entstehen, wenn eine so degenerierte Zelle eine andere einschliefst, oder wenn zwei benachbarte, keratinisierte Zellen mit einander verschmelzen.

Fabre-Domergue (67) hat die Studien Petersens vervollständigt und nachgewiesen, dafs der Keratinisationsprozefs entweder Gruppen von Zellen, oder einzelne Zellen betreffen, bald das ganze Zellelement, bald nur einen Teil davon befallen kann, so dafs auf diese Weise vier Typen von Zellen mit dieser Art Degeneration entstehen können, nämlich: 1) vollständige Keratinisation. 2) Keratinisation nur der peripherischen Schicht. 3) Keratinisation des Protoplasmas allein. 4) Keratinisation des Kernes allein. Der erste ist der physiologische Typus der Degeneration, den man im normalen Epithel beobachtet; den anderen begegnet man nur in Epitheliomen.

Nun haben mich meine speziellen Härtungs- und Färbungsmethoden sowohl bei den Untersuchungen über das Malpighische Schleimnetz, als über die Epitheliomzellen zu Resultaten geführt, welche zum Teil die Beobachtungen Petersens und Fabre-Domergues bestätigen, zum Teil von ihnen abweichen; denn vor allem scheint es mir, dafs diese Autoren unter dem Namen Keratinisation verschiedene Alterations-Vorgänge der Krebszelle beschreiben, welche ich glaube, folgendermafsen unterscheiden und benennen zu sollen:

α) Lucidifikation.

β) Keratinisation oder besser Keratohyalinose.

γ) Fadige Plasmolysis.

Ich werde kurz über jeden dieser Prozesse sprechen.

Lucidifikation.

Ich verstehe unter dem Namen Lucidifikation der Epitheliomzellen einen eigentümlichen Degenerationsprozefs, infolge dessen entweder die ganze Epithelzelle, oder nur ein Teil derselben dasselbe morphologische Aussehen zeigt, wie die Zellen des Stratum lucidum von Öhl und auf die Färbungsmethoden auf dieselbe Weise reagiert.

Dieser Lucidifikationsprozefs kann in den Zellen dem der Keratinisation vorhergehen, sowie nach einigen Autoren die Bildung des Stratum lacidum dem des Stratum corneum vorhergeht.

Die Lucidifikation der Epitheliomzellen geht entweder von der Peripherie nach dem Kerne, oder vom Kerne nach der Peripherie aus und entsteht nur selten gleichzeitig um den Kern und an der Peripherie des Protoplasmakörpers.

Im ersten Falle zeigt sich die Zelle zu Anfang wie mit einer mehr oder weniger dicken, dichten, homogenen Membran mit doppeltem Umrifs ausgestattet, welche sich mit meiner ersten Methode dunkel blaugrün, mit der dritten dunkel grünlichroth färbt, und eine Zone von wenig dichtem, körnigem Protoplasma umgiebt, die hellgrün mit der ersten, rot mit der dritten Methode gefärbt wird und einen ganz normalen Kern enthält. Dieser erste Typus der Lucidification des Protoplasmas entspricht jenem Vorgange, welchen Schrön in den normalen Epithelzellen „Konsolidation der Zellmembran mit dem Inhalte“ nennt.

Im zweiten Falle ist es dagegen der Kern, welcher zuerst von einer solchen doppelt konturierten Membran umgeben scheint, auf welche nach der Peripherie zu eine Zone von körnigem, in dem Mafse, als man sich vom Kerne entfernt, immer weniger dichtem Protoplasma folgt.

Im dritten Falle zeigt die Zelle zwei solche doppelt konturierte Membranen, die eine innerhalb der andern. Die erste ist peripherisch (periprotoplasmatisch) die zweite zentral (perinucleär); sie werden von einander durch wenig sehr dünnes, feinkörniges Protoplasma getrennt, welches sich, je nach der Methode, kaum hellgrün oder rot färbt, sowie oft durch einen kreisförmigen, leeren Raum.

Dieser Lucidificationsprozefs zeigt keine tiefe Alteration des Zellkerns an, denn dieser erscheint fast ganz normal; er nimmt alle Kernfarben gut an und zeigt nur selten eine leichte Karefaktion seiner Bestandteile, besonders des Nucleins.

Keratohyalinose (Keratinisierung).

So verhält es sich jedoch nicht mit dem Kerne, wenn auf den Lucidifikationsprozefs in der Zelle die Keratinisierung, oder Keratohyalinose folgt.

Diese tritt nach meiner Ansicht unter fünf verschiedenen Typen auf, von denen die drei ersten in allem denen der Lucidifikation vergleichbar sind.

Vor allem ist zu bemerken, dafs man bisweilen Zellen antrifft, welche die peripherische Zone lucidificiert, die zentrale keratinisiert zeigen, oder umgekehrt, und dies beweist, dafs im ersten Falle der Degenerationsprozefs von der Mitte nach der Peripherie, und zwar folgendermafsen vor sich geht: Lucidifikation der perinucleären Zone, Lucidifikation der periprotoplasmatischen Zone, Keratinisation der ersteren, worauf Keratinisierung der zweiten folgt; und im zweiten Falle schreitet die Degeneration von der Peripherie zur Mitte fort.

In den *Fig. IX, XI, XII, XV, XVII, XIX, XX, XXI* etc. auf Taf. II sind verschiedene Grade dieser Typen von keratohyaliner Degeneration des Protoplasmas von ruhenden und in Karyokinese begriffenen Krebszellen abgebildet. Ich werde von einigen derselben sprechen, besonders von den ruhenden Zellen, denn von den in Karyokinese befindlichen habe ich schon in Kap. III gehandelt.

In *Fig. XXIII* ist das Zellprotoplasma in zwei kreisförmige Zonen geteilt, welche durch einen leeren Raum voneinander getrennt sind. Man sieht eine peripherische Zone *a* in starker, keratohyaliner Degeneration, mit deutlichem, scharfem, innerem Umrifs und äufserem, nicht gleichförmigem, ganz gezackt; und eine andere, perinucleäre Zone, bestehend aus dünnem, nicht homogenem, netzförmigem Protoplasma, mit feinen Verlängerungen an der Aufsenseite, die nach der peripheren, keratohyalinen Zone verlaufen. Hier hat der Degenerationsprozefs an der Peripherie der Zelle angefangen, und ein grofser Teil der Zellprotoplasmas ist vom Zentrum nach der Peripherie hingezogen worden, im Gegensatz zu dem, was in den normalen Epithelzellen gewöhnlich geschieht, in denen das Protoplasma sich von der Peripherie nach der Mitte zu verdichtet.

In *Fig. XXII* dagegen hat der Prozefs in der perinucleären Zone begonnen, denn gegen den Kern findet man eine gröfsere Menge von Protoplasma angehäuft, während man bei *Fig. XXI* annehmen mufs, dafs der Prozefs gleichzeitig am Zentrum und an der Peripherie angefangen

hat, denn die beiden keratinisierten Zonen, die periprotoplasmatische und die perinucleäre, sind ungefähr gleich dick.

Bei diesem Prozefs der Keratohyalinose nimmt das Protoplasma oft ein konzentrisch gestreiftes Aussehen an, als wenn die Degeneration in regelmäfsig aufeinander folgenden Schritten vorwärts ginge. (*Taf. II, Fig. IX, XI, XII*), und dieses besondere Aussehen rührt, wie ich schon oben im dritten Kapitel sagte und im fünften Kapitel weiter sagen werde, von dem gradweisen, allmählichen Drucke her, den das Protoplasma von innen nach aufsen von Seiten des durch atypische Mitose oder spezielle Degeneration bedeutend vergröfserten Kerns und von aufsen nach innen durch die in immer zunehmender Zahl und Gröfse in der Umgebung liegenden gesunden Zellen erfährt.

Dieser Druck von innen und aufsen kann bisweilen so weit gehen, dafs die ganze, grofse Protoplasmamasse zu einem dünnen Bande einer sehr dichten Masse zusammengedrängt wird, mit sehr feinen, konzentrischen, einander genäherten Streifen (*Taf. II, Fig. XXIV, a*), welche in die freien Zwischenräume zwischen Zelle und Zelle einzudringen strebt, indem sie gleichsam Pseudopodien aussendet.

Und so entstehen die Coccidienkapseln beim Krebs, von denen ich eine besonders schöne, welche den Pseudonavicellen des Coccidium oviforme täuschend ähnlich ist, auf *Taf. II, Fig. XX* abgebildet habe; es fehlt sogar weder ein zentraler Kern, noch eine Anzahl von Sporen! Aber auf diese Figur werde ich im fünften Kapitel zurückkommen müssen, wenn ich über die Pathologie des Kerns der Krebszelle spreche. Dann werde ich auch den üblen Einflufs behandeln, den dieser Degenerationsprozefs des Protoplasmas auf das Leben des ruhenden Kerns ausübt, und nachweisen, wie Darier, Wickham, Vincent, Kurloff etc. so degenerierte Krebszellen für Krebsparasiten erklärt haben (Psorospermien).

Sehr interessant ist der vierte Typus der keratohyalinen Degeneration des Zellprotoplasmas infolge einer speziellen Alteration, welche den Kern und besonders das Kernkörperchen trifft.

Die Entstehung dieses Typus der Keratinisierung ist im allgemeinen auf *Taf. III, Fig. XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII* dargestellt, nach Präparaten aus Malpighischen Epitheliomen, die in Sublimat gehärtet und in Safranin und Pikronigrosin gefärbt waren.

In der ersten dieser Figuren (*Fig. 13*) ist der Anfang dieses Prozesses dargestellt. Wie man sieht, ist der Umrifs des Kernes scharf

bestimmt; der Nucleolus ist grofs, rundlich, homogen und sehr gut rotviolett gefärbt, während der ganze Rest des Kernes grünlich erscheint und stärker gefärbte Körnchen aufweist. In der Zelle *Nr. 14* ist der Prozefs ein wenig weiter fortgeschritten, aber noch nicht sehr deutlich: der Kern ist vergröfsert, der Nucleolus nimmt eine gelbrötliche Färbung an, und zeigt formlose, schwarz gefärbte Körnchen.

In der Zelle *Nr. 15* erscheint der Nucleolus wie in *Nr. 14,* aber der Kern ist fast ganz degeneriert, und die Degeneration schreitet von der Mitte nach dem Umkreis fort, denn hier kann man noch deutlich den Umrifs des Kerns unterscheiden, der von der Degeneration noch nicht ergriffen ist.

In der Zelle *Nr. 16* ist der Kern enorm vergröfsert und degeneriert, das Kernkörperchen entstellt und nach einer Seite gedrängt, und das komprimierte Zellprotoplasma liegt um den Kern in konzentrischen Streifen angeordnet. Es sieht, wenn auch nicht sehr deutlich, wie ein Kernumrifs aus.

In der Zelle *Nr. 17* ist es dagegen nicht mehr möglich, eine scharfe Grenze zwischen Kern und Protoplasma zu unterscheiden, denn die Degeneration des Kernes hat sich einem grofsen Teile des Protoplasmas mitgeteilt, daher die ganze Zelle in drei Teile geteilt erscheint, einen zentralen (den stark vergröfserten und degenerierten Nucleolus (?), einen mittleren, keratinisierten, und einen peripherischen, lucidifizierten.

In der Zelle *Nr. 18* endlich ist das letzte Stadium dieses Prozesses dargestellt, welcher, im Kernkörperchen beginnend, das ganze Zellelement ergriffen hat. Hier ist weder Form noch Bau der eigentlichen Zellgestalt erhalten, denn aus einer polyedrischen ist sie eine runde geworden, von dem Kern und Kernkörperchen ist nur eine unförmliche, grobkörnige Masse übrig geblieben, und das ganze Zellprotoplasma mit einigen dem Kern eigenen Substanzen (Linin, Amphipyrenin und Kernsaft) bildet eine homogene, keratinisierte Masse.

Ahnliche, auf diese Weise degenerierte Zellen sind es, welche Korotneff (68) als Zooiten des Rhopalocephalus carcinomatosus beschreibt!

Ein fünfter Typus von Keratinisierung der Epitheliomzellen ist der in den Zellen *a* und *b* der *Fig. I, Taf. III* dargestellte. Hier beginnt der Prozefs sehr wahrscheinlich vom Protoplasma und ergreift in der Folge auch den Kern. Die ganze Zelle erscheint dann in drei Teile differenziert: einen äufseren, durch das keratinisierte Protoplasma ge-

bildeten, einen mittleren, schwach gefärbten, homogenen, der bisweilen ganz verschwunden ist, wie in *b*, und aus den achromatischen Substanzen des Kerns besteht, und einen inneren, zentralen, gebildet aus der chromatischen, in eine unförmliche Masse zusammengeballten, degenerierten Substanz des Kernes.

Diese Zellen, welche sehr seltsame, unregelmäfsige, bald verlängerte, bald rundliche Gestalten annehmen, haben nicht wenige Beobachter irregeführt, und Korotneff hat Zellen, wie die bei *b*, *Fig. I* Rhopalocephalus carcinomatosus getauft, und Zellen, wie die bei *a* für Sporozooiten dieses Parasiten erklärt.

Nun kann man degenerierte Zellen nach einem der beiden letzten Typen isoliert antreffen, aber gewöhnlicher findet man sie in mehr oder weniger grofser Zahl beisammen. In letzterem Falle drängen sich mehrere von diesen gänzlich abgestorbenen Zellen gegeneinander, werden immer mehr von den benachbarten, gesunden, in üppiger Vermehrung begriffenen Zellen zusammengequetscht, dringen ineinander ein, verlieren ihre scharfen Umrisse und vereinigen sich zu formlosen Haufen (*Taf. III, Fig. IV*), in denen es kaum möglich ist, Spuren der früheren Zellen aufzufinden.

Bau der Epidermiskugeln u. der Epithelialperle.

Zellen, wie die hier beschriebenen, findet man gewöhnlich den Mittelpunkt der Epidermiskugeln in den Malpighischen Epitheliomen bildend; daher finden Korotneff und Kurloff ihre Parasiten zahlreicher in den Epithelialperlen, eben da, wo man sie, wenn sie wirkliche Parasiten wären, gar nicht antreffen sollte.

Der Bau der Epidermiskugeln ist in allem dem der Epidermis gleich. Denn man kann in ihnen verschiedene Schichten unterscheiden, welche ebenso angeordnet sind, wie in der Epidermis. Wenn man nämlich von der Peripherie nach dem Zentrum fortschreitet, trifft man folgende Schichten an: 1. Eine erste Schicht, nach Form, Anordnung und Funktion ganz gleich der ersten Schicht des Schleimkörpers von Malpighi; man kann sie die germinative nennen, als die, welche bestimmt ist, durch karyokinetische Vermehrung die Zellen hervorzubringen, welche die anderen Schichten bilden. 2. Eine zweite Schicht, welche der zweiten des Malpighischen Schleimkörpers entspricht, in der man, besonders in ihrem höheren Teile, Zellen mit jenen eigentümlichen, protoplasmatischen Fortsätzen antrifft, die ich im zweiten Kapitel beschrieben habe. 3. Eine dritte Schicht, deren Zellen bisweilen Körnchen von Keratohyalin zeigen, wie in Ranvier's körniger

Schicht der Epidermis. 4. Ein echtes Stratum lucidum, und oft 5. eine Andeutung einer echten Hornschicht.

Fadige Plasmilysis.

Ich habe im zweiten Kapitel das eigentümliche Aussehen beschrieben, welches die Zellen des oberen Teiles der zweiten Schicht des Malpighischen Schleimkörpers annahmen und gesagt, dafs in den Epitheliomen diese Erscheinung noch viel auffallendere Verhältnisse annimmt. Um eine richtige Vorstellung von diesem Vorgange zu bekommen, wird es genügen, einen Blick auf die *Figuren X, XI, XIII, XIV, XV und XIX der dritten Tafel* zu werfen.

In den *Fig. X und XIX* ist der Prozefs soweit fortgeschritten, dafs man aufser feinen, von der Peripherie zur Mitte verlaufenden Protoplasmafäden, und einer schmalen, den Kern umgebenden Zone, von Protoplasma nichts weiter wahrnimmt.

Solche Zellen sind es, die Korotneff Amöben nennt, die anfangen sich einzukapseln, und die er auf *Taf. III, Fig. XXVIII,* abbildet.

Oft beobachtet man auch in so degenerierten Zellen, dafs an einigen Stellen die Protoplasmafäden sich seltsam verwirren, wie in *Fig. II,* und zwischen Kern und Protoplasma bleibt ein leerer Raum.

In diesen Fällen, wie man auch an den verschiedenen Zellen in der Mitte der *Fig. II, Taf. III* beobachten kann, ist die Zelle äufserlich scharf durch eine Zone von keratinisiertem und lucidifiziertem Protoplasma begrenzt, wo die Protoplasmafäden sehr regelmäfsig von ihr nach der perinucleären Protoplasmazone verlaufen, welche zum Teil keratinisiert, zum Teil lucidifiziert ist. So ist die Zellfigur in ihrer Gestalt durchaus nicht verändert, während sie in ihrem Bau stark modifiziert erscheint.

Aber so geht es nicht zu, wenn das Zellprotoplasma nicht von dieser eigentümlichen keratohyalinen Membran umschlossen wird, denn dann zeigt es die seltsamsten Erscheinungen, und die Zellen sehen aus wie die auf *Taf. III, Fig. XII* dargestellte, welche Korotneff nicht anstehen würde, für die in Wanderung begriffene Amoeba cachexica zu erklären.

Unter diesen Umständen verwandelt sich das sämtliche Protoplasma in lange Filamente, und die der einen Zelle verlaufen zu denen der anderen, benachbarten, verschmelzen mit ihnen und stellen auf diese

Weise Verbindungen zwischen den benachbarten Kernen her, die sie oft mit ihren Windungen umgeben. (*Taf. III, Fig. VI.*)

Bisweilen, wie in einer Zelle derselben Figur, unten und rechts, sieht man noch einen Teil des alten, keratohyalinen Zellumrisses, welcher einen Teil der protoplasmatischen Filamente in ihrer Ausbreitung aufhält.

Noch beobachtet man eine eigentümliche Farbenreaktion an diesen Protoplasmafäden, dafs sie nämlich selten in ihrer ganzen Länge, sondern oft auf ein kurzes Stück, welches ihrer Mitte entspricht (*a*, in *Fig. VI, Taf. III*) die gleiche Farbe annehmen, wie die Kernsubstanz.

Diese Erscheinung könnte auf den Gedanken bringen, diese Substanz, welche die besondere Färbung annimmt, stelle das wenige Chromatin dar, welches nach der Meinung vieler Autoren in dem Zellprotoplasma vorhanden ist, und sich in den normalen Zellen nicht deutlich nachweisen läfst, eben weil es durch das ganze Zellprotoplasma gleichmäfsig verteilt ist; in diesen Zellen würde es deutlich hervortreten, weil es sich ganz in jenem dünnsten Teile des Protoplasmas angesammelt hätte, das die Gestalt von zarten Fäden angenommen hat. Ich neige mich jedoch der Ansicht zu, dafs an den Stellen, wo die Protoplasmafäden die besondere Färbung annehmen, eine von der keratohyalinen verschiedene Degeneration des Protoplasmas eingetreten ist; vielleicht die colloide.

So würde bei diesem eigentümlichen Degenerationsprozesse der Epitheliomzelle das Gegenteil von dem eintreten, was in dem Embryonalsacke der Phanerogamen während der gleichzeitigen Bildung mehrerer Zellen vor sich geht. Wie man weifs, ist der Embryonalsack der Phanerogamen mit einer parietalen Protoplasmaschicht ausgekleidet, innerhalb welcher man in einem gewissen Zeitpunkt ihrer Entwickelung mehrere Hunderte von Kernen antrifft, die durch mehrfach wiederholte Zweiteilung entstanden sind, wie in den Eiern der Arthropoden. Wenn nun diese Kerne zahlreich genug und in gleicher Entfernung voneinander angeordnet sind, beginnt das Protoplasma, sich in Gestalt radialer Filamente zu differenzieren, welche in mehr oder weniger dicken Bündeln diese Parietalschicht des Embryonalsacks in allen Richtungen durchziehen und jeden Kern mit den ihm nahe liegenden in unmittelbare Verbindung bringen.

Die verschiedenen Filamente, welche die auf denselben Kern zulaufenden Bündel bilden, verdicken sich gleichzeitig in einer gewissen

Zeit der Zellentwickelung an einem der Mitte ihrer Länge entsprechenden Punkte dermaſsen, daſs sie fast einander berühren und eine Zellplatte hervorbringen. Innerhalb dieser bilden sich Haufen von Zellulose, welche leicht anschwellen, und das Gebiet einer Zelle von dem der andern abgrenzen, sodaſs jede einen Kern enthält. Oft kommt es vor, daſs zwei Kerne von derselben Membran umschlossen werden; aber dann werden sie entweder durch eine sekundäre Membran getrennt, welche vom Innern der Mutterzelle ausgeht, oder sie verschmelzen zu einem einzigen.

Bei dem Degenerationsprozesse, den ich oben beschrieben habe, gehen die aufeinander folgenden histologischen Momente, welche zur Zerstörung der Epitheliomzelle führen, genau in umgekehrtem Sinne vor sich, als es im Embryonalsacke der Phanerogamen bei gleichzeitiger Bildung von Zellen geschieht. So ist das Erscheinen der Zellmembran das letzte histologische Moment bei dem Bildungsprozeſs der Zellen im Embryonalsack der Phanerogamen, während die Verschwindung dieser Membran den Anfang des Degenerationsprozesses der Epitheliomzellen anzeigt, und in beiden Fällen nimmt das Protoplasma ein filamentöses Aussehen an, und in beiden verbinden die Filamente die verschiedenen Kerne miteinander.

Ich will hier nicht die Bemerkung unterlassen, daſs dieses eigentümliche Aussehen des Protoplasmas bei diesem Degenerationsprozesse, sowie auch in den Zellen der Malpighischen Schicht der Epidermis, und besonders in den in direkter (*Taf. IV, A, B, C*), oder indirekter Teilung (*Taf. I, Fig. V*) begriffenen, wie schon oben gesagt, mich zu der Überzeugung bringt, daſs von den vier zur Erklärung des Baues des Protoplasmas aufgestellten Theorieen, nämlich der netzförmigen (Frommann, Heitzmann), der alveolaren (Butschli), der fadigen (filare) (Flemming) und der körnigen (Altmann), die von Flemming den gröſsten Wert hat.

Wie bekannt, sind die Filamente, welche Flemming im Protoplasma der Zellen im lebenden Zustande (im Knorpel, in der Leber, etc.) angetroffen hat, ein wenig stärker lichtbrechend, als die Substanz, welche sie voneinander trennt, und mehr oder weniger lang und mehr oder weniger zahlreich, je nach den verschiedenen Zellen.

Wie Flemming glaube auch ich, daſs im Protoplasma zwei besondere Substanzen vorhanden sind, nämlich die filamentöse und die

Zwischensubstanz, die filare und die interfilare Masse, wovon die erste als Mitoma, die zweite als Paramitoma bezeichnet wird.

Ich glaube, daſs beim Degenerationsprozeſs der Epitheliomzellen, den ich hier beschreibe, die interfilare Substanz (Paramitoma) ganz verschwindet, während die filare (Mitoma) sich noch mehr verdichtet und noch deutlicher wird.

Die Art, wie dieser Prozeſs in den Epitheliomzellen auftritt, läſst sich nach meiner Ansicht mit dem Vorgange vergleichen, welchen De Vries (69) in Pflanzenzellen experimentell hervorgerufen hat, und der unter dem Namen „Plasmolysis“ bekannt ist. Daher der von mir für diesen besonderen Degenerationsprozeſs der Epitheliomzellen vorgeschlagene Name: Plasmolysis filaris.

Degeneration d. Protoplasmas der Zellen von Drüsenkrebsen.

Während die bisher beschriebenen Degenerationen des Zellprotoplasmas vorzugsweise, zum Teil ausschlieſslich in den Malpighischen Epitheliomen vorkommen, so finden sich die nun folgenden vorzugsweise, wenn nicht ausschlieſslich, in dem Protoplasma der Zellen von Drüsenkrebsen.

Diese besondern Degenerationen sind vom höchsten Interesse, insofern sie den gröſsten Teil der angeblichen Krebsparasiten von dem Typus Thoma-Sjöbring erklären. Ich sage: den gröſsten Teil, denn schwerlich würde es gelingen, durch einen einzigen Degenerationsprozeſs, sei es des Protoplasmas allein, sei es des Kerns allein, alle die verschiedenen Parasitenformen dieses Typus zu erklären. welche Soudakewitch, Foà, Podwyssozki, Sawtschenko, Ruffer, Plimmer, Walker und viele andere beschrieben haben.

Ich habe schon oben, im ersten Teile dieser Arbeit, gezeigt, daſs zwischen den verschiedenen Anhängern der parasitischen Natur der Sjöbringschen Körper nicht die beste Übereinstimmung herrscht; denn wenn sie sich nicht wesentlich in der Beschreibung der Form und des Baues des angeblichen Parasiten dieses Typus unterscheiden, so weichen sie mehrfach in Bezug auf den Ort seines Vorkommens und über die Art seiner Vermehrung voneinander ab.

Denn während nach Foà, Ruffer, Soudakewitch der Parasit ausschlieſslich intracellulär, nach Podwissozky und Sawtschenko auch extracellulär ist, während er nach Foà immer nur im Protoplasma vorkommt, kann er nach Sjöbring, Thoma und Ruffer auch intra-

nucleär sein, und während er sich nach Foà, durch Sporen fortpflanzt, geschieht dies nach Ruffer durch direkte Teilung. Während er nach Foà, Plimmer und Ruffer nicht an Stellen vorkommt, wo deutliche Degeneration besteht, findet er sich nach Roncali (obgleich dieser ihn für einen Blastomyzeten, und nicht für ein Coccidium hält) auch an solchen Orten, und während er nach Ruffer, Plimmer und Walker nicht in Zellen vorkommt, die sich in Mitose befinden, findet man ihn in solchen nach Steinhaus nicht selten, obgleich dieser Autor die parasitische Natur der Sjöbringschen Körper leugnet.

Diese Meinungsverschiedenheit der einzelnen Autoren ist, wie ich zeigen werde, durchaus nicht unwichtig und hängt von zwei verschiedenen Ursachen ab; die eine will ich die äufsere, die andere die innere nennen. Die erste rührt von den verschiedenen Methoden her, deren sich die verschiedenen Autoren bedient haben; durch die Einen werden gewisse Besonderheiten deutlich gemacht, durch die Anderen andere; und die zweite von der Beschreibung von Dingen, welche ihrer Natur und ihrem Ursprunge nach ganz verschieden sind.

Was die Methoden betrifft, von denen ich nur die hauptsächlichsten erwähne, so härtet Foà in Hermannscher oder Müllerscher Lösung mit Sublimat und färbt mit seiner Mischung von Safranin und Hämatoxylin, Ruffer härtet in Flemmingscher Flüssigkeit und färbt mit der Lösung von Biondi, und Roncali härtet mit Müllerscher Flüssigkeit und färbt mit Karmin und Ehrlichscher Flüssigkeit, worauf er mit Oxalsäure (nach der Methode von Sanfelice) entfärbt.

Nun macht das Hämatoxylin vorzüglich die Schleimsubstanz deutlich, sowie eine zwischen der mukösen und hyalinen stehende Substanz, die ich pseudomukös oder mukoid nenne. Das saure Fuchsin verdeutlicht besonders die hyaline Substanz, das Methylgrün die colloide und auch die muköse, während das Gentianaviolett auf diese Substanzen wenig oder nicht reagiert, dagegen alle Alterationen, welche im Kern vor sich gehen, deutlich macht (Hyperchromatolysis, Karyolysis, Karyorhexis, Metachromasie etc.).

Die hauptsächlichsten Degenerationen, von denen nach den Autoren die Zellen der Drüsenkrebse betroffen werden, sind folgende:

1. Die Schleimmetamorphose.
2. Die hyaline Degeneration.
3. Die Colloiddegeneration.

4. Die amyloidartige Degeneration.
5. Die Fettdegeneration.

Ich werde mich nicht mit der Fettdegeneration beschäftigen, denn diese zeigt in den Krebszellen nichts von dem verschiedenes, was man bei anderen pathologischen Vorgängen an fettig entarteten Zellen beobachtet, und ferner ist dies diejenige Degeneration, welche am wenigsten Verwirrung oder Irrtum erregen kann, weil man sie sicher durch Osmiumsäure nachweisen kann. (Flemmingsche oder Hermannsche Flüssigkeit, oder meine Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäuremischung.)

Dies ist aber mit den anderen Degenerationen nicht der Fall; denn für diese besitzt man entweder keine sichere Methode, um sie scharf zur Erscheinung zu bringen, wie bei der hyalinen und Colloiddegeneration, oder es giebt nichtspezifische Methoden, wie das Hämatoxylin für die schleimige Metamorphose, sowie bis zu einem gewissen Punkte das Jod, das Jodgrün, das Methylviolett, das Safranin etc., für die sogenannte Degeneratio amylacea (welche, wie ich zeigen werde, von der Amyloidentartung verschieden ist). Gerade dieses Unzureichende der speziellen Reaktionsmethoden war und ist eine der Hauptursachen von sovielen Irrtümern in der pathologischen Histologie.

Ich will damit nicht sagen, dafs man in dieser Hinsicht nichts gethan habe, denn schon besitzt die histologische Technik wertvolle Reagentien für spezielle Degenerationen. So haben wir für die hyaline das saure Fuchsin, welches Ernst (70), Kantorowicz (71), Schmaus und Uschinsky (72) sehr nützlich gefunden haben; für die Schleimmetamorphose haben wir das Hämatoxylin, welches Sacerdotti (73) glänzende Resultate geliefert hat, und für die Colloiddegeneration die Methode von van Giesson, von welcher Reinbach (74) gute Resultate erhalten hat, und mit der sich „die Zellkerne intensiv violett, das Blut strohgelb, das Colloid orangerot, das Bindegewebe dunkelrot, das Zellprotoplasma meist blafsgelblich färbt.“

Alle diese Methoden habe auch ich mit Nutzen angewendet; aber da ich eigene Härtungs- und Färbungsmethoden besafs, wollte ich, um Einheit in die Untersuchungsmittel bei diesen meinen Studien zu bringen, mich derselben auch bei diesem Teile meiner Untersuchungen bedienen.

Ich mufs freimütig bekennen, dafs ich damit sehr zufrieden gewesen bin, denn meine Methoden haben mich mehr befriedigt, als die anderen. Ich will damit nicht sagen, es sei mir mit ihnen gelungen, alle Zweifel zu beseitigen, denen wir mit den anderen Methoden begegnen, denn so

lange man nicht die chemische Zusammensetzung und die Entstehung der hyalinen, colloiden etc. Substanz kennen und für sie spezifische Reaktionen besitzen wird, die nur die Chemie liefern kann, wird in diesem Kapitel der pathologischen Histologie immer der Zweifel herrschen. Ich will nur sagen, dafs, wenn man die verschiedenen Degenerationen mit einer einzigen Färbungsmethode studiert, wie ich es gethan habe, ein sichereres Urteil zu ihrer genauen Unterscheidung erlangt wird.

Um nun durch die speziellen Reaktionen meiner Methoden zur Unterscheidung der verschiedenen Degenerationen zu gelangen, die man entweder vereinzelt oder gleichzeitig in den Krebszellen und besonders in ihrem Protoplasma antrifft, hatte ich nur einen Weg vor mir: ich mufste feststellen, wie die Substanzen, welche wir colloid, hyalin, amyloidartig und schleimig nennen, und die sich im normalen oder pathologischen Zustande in gewissen Organen in grofser Menge finden, gegen meine Methoden reagieren, und dann auf diese die Alterationen beziehen, welche im Protoplasma der Krebszellen auf dieselbe Weise und durch dieselben Methoden zur Erscheinung gebracht werden.

Für die Colloidsubstanz habe ich vorzüglich Schilddrüsen alter Leute, Nieren mit Colloidzylindern und Colloidkysten des Ovariums benutzt, für die Schleimsubstanz Submaxillardrüsen, Eingeweide von Katzen und Integumente von Schnecken; für die hyaline Substanz hyaline Residuen von Follikeln des Ovariums und der Nieren von Phthisikern mit hyaliner Degeneration der Glomeruli, wie sie Schrön studiert hat, und für die amyloidartige Substanz die Prostata alter Männer und ein Rückenmark mit zahlreichen, amyloidartigen Körpern in einem Falle von Pemphigus.

In diesen nach meiner Methode gehärteten Organen reagieren nun diese verschiedenen Substanzen gegen meine Farbemischungen folgendermafsen.

I. Hyaline Substanz.

α) Nach Methode III b ziegelrot, nach III a ohne Entfärbung durch Oxalsäure hell rotviolett (besonders durch das saure Fuchsin).

β) Nach Methode IV graugrün (besonders durch das Nigrosin).

γ) und δ) Nach Methode V und VI hellblau (durch das Hämatoxylin).

II. Colloidsubstanz.

α) Nach Methode III b intensiv glänzend grün (wie das Nuclein in Karyokinese befindlicher Zellen) durch das Malachitgrün.

β) Nach Methode IV dunkel gelblich rot (wie Schweinsblut) durch das saure Fuchsin und die Pikrinsäure.

γ) und δ). Nach den Methoden V und VI hell grünlich blau, durch das Hämatoxylin.

III. Schleimsubstanz.

α) Nach Methode III b hell himmelblau (durch Malachitgrün).

β) Nach Methode IV grünlich graublau (besonders durch Nigrosin).

γ) und δ). Nach den Methoden V und VI violettblau (durch Hämatoxylin).

IV. Amyloidartige Substanz.

α) Nach Methode III b dunkel rotviolett (besonders durch saures Fuchsin).

β) Nach Methode IV bläulich rot (durch das saure Fuchsin).

γ und δ). Nach den Methoden V und VI zwischen graulich blau und schwärzlich blau (durch Hämatoxylin).

Nach allem, was ich über die Art gesagt habe, wie die verschiedenen Substanzen gegen meine Methoden reagieren, kann man schliefsen:

1. Dafs das Hämatoxylin, die Hauptfarbe meiner Mischungen V und VI, kein spezifisches Reagens für die Schleimsubstanz ist, denn gegen Hämatoxylin reagieren auch mit Farben, die vom grünlich blau bis zum schwärzlichblau gehen, aber wesentlich blau sind, die hyaline, die colloide und die amyloidartige Substanz.

2. Dafs von meinen Methoden für dergleichen Untersuchungen III b die beste ist, denn mit ihr nimmt jede der verschiedenen Substanzen eine besondere Farbe an; nämlich die hyaline Substanz wird ziegelrot, die colloide glänzend grün, die schleimige hell himmelblau und die amyloidartige dunkel rotviolett.

3. Dafs für solche Untersuchungen meine Methode IV ebenfalls brauchbar und zum Studium der Rufferschen Krebskörper ganz vorzüglich ist; in ihr färbt sich die hyaline Substanz graugrün, die colloide dunkel gelblichrot, die schleimige blau-grünlich-grau, und die amyloidartige bläulich rot.

Was die amyloidartige Degeneration und die amylonartigen Körper des Rückenmarks und der Prostata betrifft, mufs ich bemerken, dafs die von mir angegebenen farbigen Reaktionen sich auf ihre Zentralteile, und folglich die älteren, beziehen, denn die peripherischen, jüngeren, geben eine Reaktion, welche sich der der hyalinen Substanz nähert. Da die amyloidartige Degeneration, die man in den Drüsen-

krebsen antrifft, von der gröfsten Wichtigkeit ist, wie ich später zeigen werde, so will ich auch noch die anderen Reaktionen angeben, welche die amyloidartigen Körper nach meinen Untersuchungen an Stücken, die mit Sublimat oder Müllerscher Flüssigkeit und Sublimat gehärtet waren, zeigten. Wie auch Hildebrand (75) gefunden hat, sind es die folgenden:

Hellrot, fast rosa, mit Methylviolett; rötlich gelb mit Phenylsafranin; rotviolett mit Gentianaviolett; rosa nach der Methode von van Giesson und blafsbläulich nach der Methode von Weigert für das Fibrin.

Hier mufs ich bemerken, dafs nach meiner Meinung die amyloidartigen Körper des Rückenmarks, sowie die, welche man bei Krebs, entweder als grobe Körner im Lumen von schon vorher vorhandenen oder neugebildeten Räumen, oder als kleine in Zellen eingeschlossene Körperchen antrifft, nicht aus jenem von Virchow entdeckten und Amyloidsubstanz benannten Stoffe, einer Proteinsubstanz aus der Gruppe der Albuminoide, bestehen, sondern aus einer Substanz, welche ihr nahe steht und gewissermafsen die Verbindung zwischen den Proteiden (Mucin, Pseudomucin, Hyalin und Colloid) und den Albuminoiden (Keratin, Elastin, Amyloid) bildet; denn es ist mir niemals gelungen, wenn ich die amyloidartigen Körper mit Jod, Jod und Schwefelsäure, Methylviolett, Safranin etc. behandelte, eine wirkliche Amyloidreaktion zu erhalten (also respektive Mahagonirot, violett oder blau, rubinrot, ziegelgelb etc.) sondern eine Reaktion, die dieser nahe kommt (also rotgelb, veilchenfarb, rosa, rötlich gelb.) Auch hat schon Paulicke (76) gefunden, dafs die Prostatakörperchen, wenn sie bei geeigneter Temperatur mit Speichel behandelt werden, ähnlich wie Stärke, sich nicht mehr blau färben, und dafs unter solchen Umständen Zucker gebildet wird, während die echte Amyloidsubstanz in diesem Falle keinen Zucker bildet.

Nachdem ich so die Art festgestellt hatte, wie die verschiedenen Substanzen (die hyaline, colloide, muköse und amyloidartige) gegen meine Härtungs- und Färbungsmethoden reagieren, übertrug ich diese Resultate auf das Studium der Degenerationen der Krebszellen.

Aber die Dinge verliefen nicht so glatt, wie man hätte glauben können. Denn wenn ich oft Degenerationen antraf, welche ich wegen ihrer speziellen Reaktionen gegen meine Methoden mit Sicherheit als hyalin, colloid, oder amyloidartig bestimmen konnte, so fand ich auch bisweilen andere, welche auf meine Methoden reagierten, wie keine der

genannten Substanzen; bisweilen nahmen sie Zwischenfarben zwischen der einen und der anderen an, bisweilen ganz abweichende.

So begegnete ich oft degenerierten Teilen von Krebszellen, welche weder wie hyaline, noch wie Colloidsubstanz reagierten und eine Färbung annahmen, welche zwischen beiden schwankte und gewissermafsen einen Übergang zwischen diesen beiden Degenerationen andeutete.

Auf ähnliche Weise habe ich aufser einer echten Scheimsubstanz, mit allen bei der Schleimsubstanz der Becherzellen des Darms und der Integumente der Schnecke beobachteten Reaktionen (die ich jedoch nur selten mit Sicherheit habe konstatieren können) in den Krebszellen sehr häufig eine andere Substanz angetroffen, welche ihr sehr nahe steht, und eine Zwischenfarbe zwischen der Schleim- und hyalinen Substanz annimmt, so dafs sie gleichsam einen Übergang zwischen beiden darstellt. Ich nenne sie Pseudomucin oder Mucoid, und sie bildet oft die am meisten peripherischen Teile der Rufferschen Krebskörper.

Daher scheint es mir, dafs zwischen den verschiedenen Degenerationen enge Verbindungen, wirkliche Filiationen bestehen, welche gradweis alle oder einen Teil der Krebszellen von der Schleimmetamorphose zur amyloidartigen Degeneration fortleiten.

Daher folgen nach meiner Meinung die verschiedenen Alterationen, welche die Zellen der Krebse, besonders der Drüsenkrebse erfahren, so aufeinander:

Schleimmetamorphose.
Hyaline Degeneration.
Pseudocolloide Degeneration.
Colloide Degeneration.
Amyloidartige Degeneration.

Aber ehe ich der Reihe nach diese speziellen Degenerationen kurz behandle, mufs ich auf eine Frage allgemeiner Art hindeuten, welche die Unterlage dieses Teils meiner Untersuchungen bildet.

Die Frage ist diese:

Kommt den Krebszellen eine sekretorische Funktion zu?

Hansemann (77) ist der Meinung, dies sei nicht der Fall, was auch schon Benecke und andere behauptet hatten, während Schrön in seinen Vorlesungen und Durante in seiner „Anleitung zur chirurgischen Diagnose der Tumoren“ der entgegengesetzten Meinung sind.

Diese Frage ist mit der anderen, über die Histogenese des Karzinoms verknüpft, welche man für jetzt nicht für endgültig gelöst erklären kann, denn zwei Schulen, von denen jede die Namen ausgezeichneter Pathologen aufweist, machen sich das Feld streitig. Die erste ist die ältere, die der Heterologie, mit Virchow, Schrön, Billroth, Winiwarter, Rindfleisch, Gussenbauer, Weil, Stricker, Klebs etc. Die zweite, die der Homologie, ist jünger, mit Tiersch, Waldeyer, Volkmann, Durante etc.

Es scheint jedoch, dafs der Sieg den Homologisten zufallen wird, denn die letzten und wichtigsten Arbeiten, wie die von Hauser (78), Israel (79), Zahn (80), Volkmann (81), Plique (82), Chaintre (83) und andere bringen zu Gunsten der homologistischen Theorie einen Beitrag von klinischen und histologischen Beobachtungen von hohem Wert.

Wenn man, wozu man berechtigt scheint, annimmt, dafs die Karzinomzelle von den Epithelien herstammt, so liegt es nicht fern, a priori weiter anzunehmen, dafs in den Krebszellen, besonders der Drüsenkrebse, eine sekretorische Funktion besteht; denn sie entstehen aus Zellen, die eine solche Funktion ausüben, und wie Durante (84) richtig bemerkt, die neoplastischen Gewebe wachsen und vermehren sich auf dieselbe Weise, wie die normalen, und der Stoffwechsel der Tumoren, und ihre reduktiven, wie ihre progressiven und regressiven Produkte sind denen der physiologischen Gewebe sehr ähnlich, wenn nicht gleich.

Es ist wahr, dafs bei der Bildung der Epithelialtumoren die Wucherung der Epithelien übermäfsig, abnorm, regellos ist, denn wie ich schon im vorigen Kapitel sagte, die Vermehrung der Krebszellen findet vorzugsweise durch atypische Karyokinese statt; aber es ist ebenso wahr, dafs die Tochterzellen, eben weil sie durch indirekte Teilung entstanden sind, wenn diese auch atypisch war, nach dem Gesetze der Vererbung, den Eindruck aller besonderen Eigentümlichkeiten der Mutterzelle behalten müssen.

Man kann mit Recht annehmen, dafs durch die vielen, aufeinander folgenden, indirekten Teilungen, und unter dem Einflufs jener störenden, besonders chemischen und mechanischen Ursachen, welche, wie wir sahen, in den neugebildeten Zellen atypische und abortive Mitosen hervorrufen, die äufsere Gestalt und das besondere Verhalten der Mutterzelle sich langsam und allmählich abändern und gestört werden mufs. Aber man ist berechtigt, zu glauben, dafs die Karzinomzellen immer die Gestalt

von Epithelien und deren Funktionen haben werden, wenn auch abgeändert.

So geschieht es, dafs in den Krebszellen die Funktion der Sekretion zwar vorhanden, aber nach Quantität und Qualität äufserst abnorm ist. Was die Quantität betrifft, finde ich, dafs das von Drüsen-Krebszellen sezernierte Material sehr reichlich und bisweilen sogar beträchtlicher ist, als das der normalen Zellen, von denen sie abstammen, und die Qualität ist von der physiologischen sehr verschieden, denn die Reaktionen, welche es nach meinen Methoden giebt, sind, wie schon gesagt, nicht vollkommen gleich denen der von den normalen Zellen abgeschiedenen Substanz, denn z. B. reagiert sie nicht wie echte muköse, sondern wie mukoide Substanz, zwischen der echten Schleimsubstanz und der hyalinen, und so fort. Aufserdem ist in den physiologischen Drüsenzellen die Degeneration des abgesonderten Stoffes selten, bei Krebszellen aber sehr häufig.

Ein Beweis für die sekretorische Funktion der Krebszellen wurde von Adamkiewicz (85) durch Ausziehung einer wässrigen Emulsion aus Krebsen versucht, seines Cancroin, wie ich im ersten Theile dieser Arbeit erwähnt habe, sowie durch die Thatsache, dafs man nicht selten in Schleimkrebsen Zellen antrifft, welche Mucin absondern. Schrön besitzt Präparate eines nach Leberkrebs aufgetretenen sekundären Lungenkrebses, in welchem man Zellen antrifft, welche eine alle Eigenschaften der Galle zeigende Substanz absondern.

Diese sekretorische Thätigkeit der Krebszelle habe ich deutlich an zwei Adeno-Karzinomen des Ovariums angetroffen (zu denen die *Fig. VII* und *XIII* der *Taf. VII* gehören), ferner in Brustkrebsen (*Taf. V, Fig. II* und *XXV)* und in sekundären Krebsknötchen des Peritonäums infolge eines Medullarkrebses des Hoden (*Taf. VII, Fig. I* und *II*). In den Präparaten dieses letzteren Falles kann man mit grofser Deutlichkeit die Art und Weise verfolgen, wie diese Sekretion vor sich geht: das Auftreten im Zellprotoplasma von kleinen, rundlichen, bläulich gefärbten Körperchen, während der Kern grün erscheint; ihre Gruppierung nach dem freien Teile der Zelle hin zu einer ovalen Masse, welche sich mit einer sekundären, oft doppelt konturierten Membran umgiebt, und zuletzt den Austritt dieser Substanz aus der Zelle und ihre Auflösung in kleine Körnchen, als ob jene Hülle zerplatzte, welche sie zuerst umgab.*)

*) In dem Augenblick, wo ich die Korrekturbogen durchsehe, lese ich zufällig eine Arbeit von Galeotti, in Nr. 16 des Policlinico. Anno II. vom 15. August,

Aber darauf werde ich bald in einer anderen Arbeit eingehender zurückzukommen haben; denn ich habe hier nur kurz auf diese Frage

---

unter dem Titel: „Sulle granulazioni cellulari ne' carcinomi", in welchem der Verf. zu Folgerungen gelangt, welche die meinigen bestätigen.

Nach Untersuchung der Zellgranulationen in den Geweben niederer Tiere (Spelerpes und Triton), welche noch nicht ganz veröffentlicht ist, hat Galeotti seine Studien an verschiedenen, höheren Geweben, sowohl normalen, als pathologischen, weiter verfolgt, und zu diesem Zweck ein Karzinom des Magens, ein Epitheliom des Vorderarms und ein Adeno-Karzinom des Uterus untersucht. Er hat in Hermannscher oder Flemmingscher Flüssigkeit gehärtet und zuerst mit saurem Fuchsin (teilweise Entfärbung in Pikrinsäure oder Tannin) und dann mit Methylgrün gefärbt. So ist er zu folgenden Schlüssen gelangt:

„Dafs die Zellen dieser pathologischen Gewebe sämtlich die Eigenschaft besitzen, die Produkte ihrer metabolischen Thätigkeit in der Gestalt von Körnchen auszuscheiden, auf dieselbe Weise, wie er es an vielen Zellen niederer Tiere gesehen hat;

dafs in vielen von ihnen die charakteristischen Zeichen einer echten, wirklichen Sekretion auftreten, welche mit dem Aussehen der sogenannten körnigen Sekretionen erscheint, das heifst: im Kerne findet eine Bildung von Körnchen statt, welche aus ihm austreten und das Protoplasma zu durchziehen streben, um sich nach aufsen in Höhlen zu ergiefsen, welche bestimmt sind, sie aufzunehmen. Bei diesem Durchgang nimmt ihr Volumen zu, wahrscheinlich durch Hinzutritt besonderer Stoffe, welche ihnen von dem Cytoplasma geliefert werden.

Endlich kann man sagen, dafs dieser Sekretionsprozefs, was die mikroskopische Beobachtung betrifft, dem sehr ähnlich ist, was in Drüsenzellen vor sich geht, welche Enzyme hervorbringen."

Diese Folgerungen nähern sich sehr den meinigen, welche ich in der zweiten vorläufigen Mitteilung „Sulla natura dei corpi cancerosi" im Giornale internazionale delle Scienze mediche vom 1. Juni dieses Jahres kurz mitgeteilt habe, also mehr als zwei Monate vor der Arbeit Galeottis; ich sage dies nicht, um einen unnützen Prioritätsanspruch zu begründen.

In jener Mitteilung schrieb ich:

„Bei dieser Art von Drüsenkarzinomen findet man nicht nur eine ungeheure, unbegrenzte, auch atypische Vermehrung (atypische Karyokinese etc.) der Zellen, sondern auch eine ungeheure, unbegrenzte, atypische Produktion von sezernierbarem Material."

„Dieses Material kann bisweilen aus den Zellen in ein schon vorher bestehendes Drüsen-Lumen ergossen werden, oder in eine neugebildete kystische Höhlung, und dann sammelt es sich darin in seltsamen Gestalten an, so dafs es Pseudococcidien (nicht Blastomyzeten) ähnlich wird und selbst Körper bildet, welche nach Bau und Reaktion den Prostatakörpern gleichen; aber gewöhnlich bleibt wegen des Fehlens eines Drüsen-Lumens das abgeschiedene Material in der Zelle selbst zurück und erfährt alle Metamorphosen, von der pseudomukösen bis zur hyalinen und colloiden, wobei es die zierlichsten Formen annimmt, die man sich vorstellen kann."

Wenn man die Schlüsse Galeottis mit diesen meinigen vergleicht, sieht man, dafs sie sich in einem Punkte unterscheiden, nämlich darin, dafs Galeotti die Körnchen der sezernierten Substanz aus dem Kern entstehen und das Protoplasma durchziehen läfst, welches nur sekundär an dem Vorgange teilnehmen würde durch Lieferung besonderer Substanzen, welche an die Körnchen herantreten und sie vergröfsern; während nach meiner Meinung dagegen diese Körnchen zum gröfsten Teil, wenn

über die Sekretion der Krebszellen hindeuten wollen, nur um den Leser darauf aufmerksam zu machen, dafs die speziellen Degenerationsformen, die ich jetzt beschreiben werde, welche man besonders im Protoplasma der Drüsenkrebse antrifft, und die den kleinsten Teil der im Protoplasma eingeschlossenen, für Krebsparasiten erklärte, Körper bilden, zum gröfsten Teil spezielle Metamorphosen des Zellsekrets sind, und zum geringeren Teil spezielle Degenerationen des Zellprotoplasmas selbst. Mit den Mitteln, über die ich gegenwärtig verfüge, konnte ich sie nicht scharf von einander unterscheiden, daher in dieser Beziehung die hier folgende Beschreibung dieser Vorgänge — ich gestehe es zuerst ein — an einer gewissen Unsicherheit leidet, welche sich auf die von dem Degenerationsprozesse betroffene Substanz, aber nicht auf die Natur und Morphologie des Prozesses selbst bezieht.

Ich habe schon gesagt, dafs man bei den Krebszellen nicht von muköser, sondern nur von mukoider Metamorphose reden kann, denn gewöhnlich giebt im Zellprotoplasma die besondere Substanz, welche man da antrifft, nicht die Reaktion der echten Schleimsubstanz der kelchförmigen Darmzellen oder der Integumente der Schnecke, sondern eine zwischen dieser und der hyalinen Substanz in der Mitte stehende Reaktion, die der pseudomukösen oder mukoiden Substanz. **Mukoide oder pseudomuköse Metamorphose.**

Dafs in Krebsen, besonders denen der Drüsen, ein grofser Teil der Zellen der Schleimmetamorphose anheim fallen kann, wird von allen Autoren angenommen, aber niemand hat noch, soviel ich weifs, absichtlich und mit geeigneten Methoden die verschiedenen Weisen studiert, wie diese Substanz in den Krebszellen auftritt, wie und wo sie entsteht und welchen allmählichen Umbildungen sie unter besonderen Bedingungen entgegengeht.

Die mukoide Substanz kann entweder als spezielle Sekretion der Krebszellen, oder als eigentümliche Degeneration des Cytoplasmas entstehen; und in beiden Fällen, besonders wenn sie nicht ausgeschieden werden kann, sondern im Zellkörper zurückbleibt, erfährt sie weitere Metamorphosen von grofser Wichtigkeit.

Die eigentliche Mukoid-Metamorphose des Zellprotoplasmas tritt

---

nicht ausschliefslich. vom Protoplasma herstammen. Aber diese Frage ist für den Augenblick und für meinen Zweck nicht von entscheidender Wichtigkeit und ich behalte mir vor, sie in einer darauf bezüglichen Arbeit zu behandeln, wenn ich von der anderen Arbeit Galeottis Kenntnis genommen haben werde.

gewöhnlich umschrieben auf und verbreitet sich nur selten über die ganze Zelle, wenn nicht eine andere Degeneration hinzutritt.

Sie wird charakterisiert durch das Erscheinen im Protoplasma von einem oder mehreren, verschieden grofsen, rundlichen Körperchen; diese bestehen aus wenig dichter Substanz, die sich mit meinen Methoden V und VI hell bläulich färbt (*Taf. V., Fig. II*), zeigen keine besondere Struktur, und unterscheiden sich vom Reste des Protoplasmas durch ihre Farbe und ihre gröfsere Dichte. In diesem Stadium ist kein peripherischer Umrifs sichtbar, noch entsteht um sie herum jener kreisförmige, leere Raum, welcher sich später durch stärkere zentripetale Verdichtung der sie bildenden Substanz bildet. Sie liegen im Zellprotoplasma zerstreut, bald ohne Ordnung, bald ziemlich regelmäfsig neben einander, in Reihen oder Dreiecke geordnet.

Später vergröfsern sie sich durch Anlegung neuer, kreisförmiger Schichten von degenerierendem Protoplasma und auch durch Verschmelzung von zweien oder mehreren, und zu einer gewissen Zeit zeigen sie einen scharfen, deutlichen Umrifs, welcher besonders durch meine Methode IV hervorgehoben wird. (Siehe die kleinsten von den eingeschlossenen Körperchen in *Fig. XXXII, Taf. VI.*)

Es scheint, dafs die Bildung dieses peripherischen Umrisses jede weitere Zunahme der Körperchen verhindert und den Anfang der folgenden Umbildungen bezeichnet, welche in ihrer Konstitution vor sich gehen sollen: dies sind vorzüglich die hyaline, colloide und amiloidartige Degeneration, von denen ich im folgenden Paragraph sprechen werde.

Ich wollte diese Körperchen, welche Soudakewitch und Foà so gut beschrieben und als Anfangsformen der Krebsparasiten gedeutet haben, nach meiner Methode V untersuchen (Mischung von Hämatoxylin und Lichtgrün), um mich einer Methode zu bedienen, welche der von Foà zu demselben Zwecke benutzten wenn nicht gleich, doch ähnlich ist (Mischung von Hämatoxylin und Safranin). Aber ich mufs bemerken, dafs von meinen Methoden die zu solchen Untersuchungen am wenigsten geeigneten eben die mit Hämatoxylin sind (Meth. V und VI). Denn dem Hämatoxylin entgehen gewisse Besonderheiten des Baues dieser Körperchen, die doch für ihre richtige Deutung so interessant sind; dagegen zeigen sie sich vortrefflich mit meinen anderen Methoden, besonders mit der vierten. Man vergleiche nur *Fig. I, Taf. V* mit *Fig. XXXII, Taf. VI*, welche von zwei, wenn nicht auf einander folgenden, doch einander sehr nahe liegenden Schnitten desselben Brustkrebses

genommen sind. Der erste ist nach Methode V gefärbt (Lichtgrün und Hämatoxylin), der zweite nach Methode IV (saures Fuchsin und Pikronigrosin), und man wird sehen, welcher ungeheure Unterschied zwischen ihnen ist, auch wenn man den geringen Unterschied der Vergröfserung in Rechnung bringt. Im ersten erscheint wenig oder keine Differenzierung zwischen Grenzmembran, Fäden, zentralem Block, interfilärer Substanz, welche gröblich und fast gleichförmig dunkelblau gefärbt sind; wie viele Einzelheiten treten dagegen in dem zweiten an dem zentralen Block hervor, welche Verschiedenheit in den Farben des Häutchens, der Fäden, der interfilären Substanz!

Gerade diese Einzelheiten sind es, welche, durch meine Methode im Bau dieser Körperchen deutlich gemacht, zu einem Schlufs über Natur und Entstehung der Foà schen Körperchen zu gelangen erlauben, den ich mit der Hämatoxylinmethode auf keine Weise hätte ziehen können.

Um nicht mifsverstanden zu werden, mufs ich hier bemerken, dafs nicht alle von Foà durch Hämatoxylin deutlich gemachte Körperchen dieselbe Entstehung haben. Denn wenn einige — und zwar die kleinsten und einfachsten — durch Degeneration des Protoplasmas und der Zellsekretionen entstehen, so stammen die anderen — die gröfsten, von mehr kompliziertem Bau — von Degenerationsprozessen des Kernes her, von denen ich im folgenden Kapitel, über die Pathologie des Zellkernes, sprechen werde.

Aber wie es auch sein möge, die Hämatoxylinmethoden sind sehr nützlich, um die sekretorische Funktion der Krebszellen und die Metamorphosen der abgesonderten Substanz deutlich zu machen.

Diesen Prozefs habe ich an Brustkrebsen, Adeno-Karzinomen des Ovariums und sekundären Krebsknötchen des Bauchfells nach einem Medullarkrebse des Hoden genau studieren können, und da er in den drei Fällen unter etwas verschiedenen Formen erscheint, so werde ich von jedem besonders sprechen.

In den Krebsknötchen des Bauchfells erscheint die Sekretion in der Gestalt von mehr oder weniger zahlreichen Körnchen, welche sich am freien Ende der Zelle in einer ovalen, körnigen, von einer besonderen Membran umgebenen Masse ansammeln (*Taf. VII, Fig. II*). Diese ovale Masse wird nach und nach gegen die Zellmembran gedrängt, welche sie zuletzt durchbohrt; dann platzt das sie umgrenzende Häutchen, und die Substanz bricht heftig hervor in Gestalt eines Strahls feinster Körnchen (*Taf. VII, Fig. I*), welche sich in schon vorher bestehenden, oder neu-

gebildeten leeren Räumen ansammeln (*Taf. VII, Fig. VI*), wo sie weitere Metamorphosen erfahren und seltsame Formen, bisweilen die von echten Blastomyzeten annehmen (*e*, *d* etc. *Taf. VII, Fig. V*), die scheinbar in Segmentation begriffen sind, wie ich eingehender sagen werde, wenn ich von der amyloidartigen Degeneration und der Bildung der amyloidartigen Krebskörperchen sprechen werde.

Aber es gelingt den Krebszellen nicht immer, sich von ihrer Sekretion zu befreien, wegen Mangels an schon vorhandenen oder neugebildeten Räumen. Dann bleibt das Sekret in ihnen zurück, die ovalen Massen verlieren ihren körnigen Bau, werden in der Mitte homogen und bekommen eine dichte, doppelt konturierte Membran (*Taf. VII, Fig. II, a*). Sie gleichen dann Blastomyzeten mit zentralem Block, oder auch dem Coccidium oviforme in der Phase der Dauerkyste.

In den Adeno-Karzinomen des Ovariums erscheint sowohl in den Zellen, welche denen des Corpus luteum ähnlich sind, als in den zylindrischen Epithelialzellen in einiger Entfernung von dem Umrifs ihres freien Pols zuerst eine feinkörnige Substanz (*Taf. VII, Fig. VII*), welche dann nach und nach den ganzen Raum zwischen dem Kern und dem freien Zellrande einnimmt, wobei sie sich jedoch in gewisser regelmäfsiger Entfernung von der sogenannten Zellmembran hält (*Taf. VII, Fig. VIII*). Niemals trifft man diese Substanz an der Basis der Zelle an, sie nimmt immer ihren höchsten Teil ein, wie die Schleimsubstanz in den Eimerschen Zellen im Darm.

In der Mitte dieser Substanz bemerkt man gröbere, rundliche Körnchen, mit einem Hof von dünnerer, weniger gut färbbarer Substanz umgeben, welche unter bestimmten Umständen, die ich nicht angeben kann, sich scharf von einander differenzieren können. Sie erscheinen mit sehr regelmäfsigen Formen, mit einer Grenzmembran, hellem Hof und zentralem Block in Häufchen von verschiedenen Elementen an einem Pole der Zelle (*Taf. VII, Fig. XII*). Sie erhalten dieses besondere Aussehen noch leichter, wenn sie in derselben Zelle in geringerer Zahl vorhanden sind, wie die in *Fig. X* und *XI* derselben Tafel, welche den Parasiten von Foà so ähnlich sind. Und der Übergang der unförmlichen Körnchen in *Fig. VIII* zu den Körpern der *Fig. X* ist doch so leicht zu begreifen!

Nun kann sich auch in den Adeno-Karzinomen des Ovariums und in den sekundären Krebsknötchen des Peritonäums jene in den Zellen angehäufte Substanz zu ovalen Massen zusammenballen (*Taf. VII, Fig. IX*)

und dann erscheint zwischen ihr und dem Zellprotoplasma ein leerer Raum, nach aufsen durch eine lineare Verdichtung des Protoplasmas, nach innen durch den eigenen Umrifs der ovalen Masse begrenzt. Diese ovale Masse kann in der Folge die Zellmembran durchbohren und sich durch die Öffnung aus der Zelle herausdrängen (*Taf. VII, Fig. XIII*), wie wenn die ganze Zelle sich zusammenzöge und ihr Sekret ausstiefse.

In den Karzinomen der Brustdrüse nimmt jedoch die sezernierte Masse ein anderes Aussehen an, denn es entstehen ebenfalls Körnchen, oft zu Ketten verbunden, wie Streptokokken, wie sie auch Raum (86) gesehen hat. Aber sie verbinden sich nicht nur zu ovalen oder rundlichen Massen, welche infolge von besonderen, oben beschriebenen Vorgängen dann die Rosetten von Foà etc. bilden, sondern auch zu höchst seltsamen Formen, welche, nach meiner Methode V gefärbt, aussehen, wie kleine Würmchen (*Taf. V, Fig. XIX, XXII, XXIII, XXIV*), oft mit Füfsen versehen, wie Myriapoden (*Taf. V, Fig. XVI*), bisweilen mit einer Kapsel (*Taf. V, Fig. XVII*). Wer sie für echte Insekten ansehen wollte, könnte in den von mir gegebenen Figuren sogar das Larvenstadium auffinden (*Taf. V, Fig. XX, XXI*)*).

Sehr oft kann ein Körnchen am Ende eines dieser Körper seine ganze Entwickelung durchmachen und zierliche Rosetten bilden, was sehr deutlich am Körper *a, Taf. VI, Fig. XXIV* (gefärbt nach meiner Methode IV) zu sehen ist.

Die Art, wie an den beschriebenen Körperchen jene borstenartige Filamente, und um sie herum jene Membranen entstanden sind, ist dieselbe, wie die oben bei den Rosetten von Foà beschriebene. Auch hier mufs ich auf den Wert meiner Methode IV aufmerksam machen im Vergleich mit der Hämatoxylinmethode, indem ich den Leser bitte, die *Fig. XVIII, Taf. V* mit *Fig. XXIV, Taf. VI* zu vergleichen.

Diese Verschiedenheit des morphologischen Aussehens, welche die Zellsekretion bei diesen drei Krebsformen darbietet, hängt nach meiner Meinung ab und läfst sich erklären eben durch die verschiedene Natur der Sekretion der drei Mutterzellen, aus denen die drei Krebse her-

---

*) Die Deutung dieser Körperchen ist nicht leicht. In der That, hält man sich an der Hämatoxilinfärbungsmethode, dann scheint, meine obenerwähnte Erklärung als die richtigste Auffassung der in Rede stehenden Befunde; mit meiner Methode IV hingegen scheint rationeller die Deutung, dafs diese Körperchen von der Verschmelzung zweier Zellen herrühren, von denen die eine einen normalen, die andere einen veränderten Kern besitzt. Übrigens werde ich diese Befunde im 5. Kapitel des Genaueren besprechen.

stammen, denn die Sekretion der Zelle der Mamma unterscheidet sich von der Eierstockszelle, und diese von der Hodenzelle, und, wie ich glaube, nicht blofs chemisch.*)

Dies, glaube ich, ist nicht der am wenigsten wichtige Umstand zur Erklärung folgender Worte Foàs (87):

„Was das Aussehen des Parasiten betrifft, so könnte man behaupten, jeder Krebs trage sein eigenes Gepräge, sei es in seinen Entwickelungsphasen, sei es wegen des Baues der eingeschlossenen Körper, die jeder Fall aufweist, so dafs, wenn man in einem gegebenen Präparate Parasiten von einem gegebenen Aussehen antrifft, diese in allen anderen Präparaten desselben Krebses auf dieselbe Weise erscheinen, mögen sie nun von dem primitiven Herde, oder den betreffenden Lymphdrüsen herstammen."

Hyaline und colloide Degeneration.

Dies sind die Degenerationen, welche man am häufigsten im Protoplasma der Krebszellen antrifft, entweder als Degenerationen von diesem selbst, oder als Degenerationen des Zellsekrets.

Ich beschreibe beide in demselben Paragraphen, nicht weil ich beide Substanzen für chemisch gleich halte, sondern weil oft beide zugleich in derselben Zelle vorkommen, und es bisweilen gelingt, den Übergang von der hyalinen Degeneration in die colloide zu verfolgen.

Schon Ernst (88) hat durch Farbenreaktionen nachgewiesen, dafs es zwei Arten von hyaliner Substanz giebt: die eine ist ein Derivat der Epithelzellen und stellt ein Sekretions- und Degenerationsprodukt derselben dar (Colloidsubstanz der Schilddrüse, etc.), die andere stammt von dem Binde- und Gefäfsgewebe her und ist entschieden fuchsinophil. (Die eigentlich so genannte hyaline Substanz, wie die des hyalinen Reticulums der Tumoren etc.)

Ich kann hier nicht die ganze Litteratur über die hyaline und colloide Degeneration anführen; die Arbeit wäre für mich sehr mühsam, und

*) Galeotti hat in der (S. 113, Fufsnote) angeführten Arbeit nachgewiesen, dafs bei dem von ihm untersuchten Magenkrebse die Sekretionserscheinungen der Krebszellen denen der Magenschleimhaut entsprechen, denn „die Epithelien dieses Karzinoms bewahren mit ziemlicher Regelmäfsigkeit eine sekretorische Funktion, welche nicht viel anders vor sich geht, als das, was man an den sezernierenden Zellen der gesunden Schleimhaut beobachten kann, und die besonderen Charaktere, welche diese sekretorische Funktion in den verschiedenen Typen dieser pathologischen Zellen zeigt, sind denen ähnlich, welche man in den entsprechenden normalen Typen antrifft".

Thatsachen, die einer analogen Deutung fähig sind, finden sich auch in dem Papillar-Epitheliom des Vorderarms und in dem Adeno-Karzinom, die er beobachtet hat.

für den Leser langweilig und unnütz, da er schon mit dem Gegenstande vertraut sein wird.

Wir besitzen über die Hyalinose schon eine Meisterarbeit von Unna (89) und eine gute Arbeit von Fabre-Domergue (90), ferner die oben erwähnte von Ernst. Über die Colloid-Degeneration hat Reinbach (91) neuerlich interessante Untersuchungen veröffentlicht. Auf die Schriften dieser Autoren verweise ich die von meinen Lesern, welche Lust hätten, den gegenwärtigen Zustand unserer Kenntnisse über diesen Gegenstand kennen zu lernen. Ich stelle mir hier nicht die Aufgabe, diese Degeneration im allgemeinen zu studieren, sondern nur ihr Verhalten in den Krebszellen zu beschreiben.

Man kann die hyaline Degeneration entweder allein, oder zugleich mit der colloiden antreffen im Protoplasma:

a) von Krebszellen, deren Kern und Membran verhältnismäfsig gesund sind;

b) von Krebszellen mit stark verändertem Kern und keratinisierter oder nicht keratinisierter Zellmembran.

Im zweiten Falle immer, im ersten nur, wenn die Degeneration diffus auftritt, scheint es mir, dafs die von dem Prozesse betroffene Substanz eben die ist, welche das Protoplasma ausmacht, während bei den umgrenzten Formen des ersten Falles die degenerierende Substanz das Sekret der Zelle darstellt. Aber aus den schon oben angeführten Gründen sind diese Angaben nicht als absolut gültig zu verstehen.

a) Die hyaline Degeneration, welche man im Protoplasma von Krebszellen, deren Kern und Membran verhältnismässig gesund sind, antrifft, erscheint in zwei Hauptformen, umgrenzt und diffus, welche, wenn man sie mit meiner Methode IIIb studiert, der passendsten für solche Untersuchungen, sich so darstellen:

Bei der diffusen Form wird das ganze Zellprotoplasma hell und homogen, während es im Normalzustande opak und körnig ist, und nimmt eine Färbung an, welche je nach dem Grade der Degeneration zwischen lebhaftrot und ziegelrot schwankt. Ich kann nicht mit Sicherheit behaupten, aber mir scheint es, dafs die hyaline Degeneration in den Krebszellen an der Peripherie beginnt und nach der Mitte zu fortschreitet: also von dem keine Mikrosomen enthaltenden Hyaloplasma nach dem eigentlichen, körnigen Protoplasma, welches sehr reich an Mikrosomen ist.

Diese Form der Degeneration kommt sehr häufig vor und tritt in

den Krebszellen nicht anders auf, als in den Zellen anderer pathologischer Prozesse.

Aber von grofsem Interesse ist das Aussehen, welches die Zellen annehmen, wenn in dem schon ganz hyalinisierten Protoplasma die umschriebene Colloid-Degeneration in Tröpfchen auftritt.

Die ganze Biologie dieses Vorgangs ist in grofsen Zügen in den *Fig. VI, VII, VIII* und *IX* auf *Taf. IV* zusammengefafst.

Zu Anfang erscheinen in dem ganzen, hyalinisierten Protoplasma der Krebszelle sehr kleine Colloid-Tröpfchen, verschieden grofs und verschieden zerstreut (*Fig. VI*), welche sich dann bedeutend vergröfsern. Diese Volumenszunahme rührt zum Teil von einer Anschwellung jedes einzelnen Tröpfchens her, durch fortdauernde Colloid-Degeneration des umgebenden, hyalinen Protoplasmas, und zum Teil von der Verschmelzung mehrerer Tröpfchen unter einander, wie es mit den Fetttröpfchen bei der fettigen Degeneration der Fall ist (*Fig. VII*). Es ist zweckmäfsig zu bemerken, dafs in diesem Stadium der Kern noch reichlich mit Nuclein versehen ist, welches in einem weitmaschigen Netze mit starken Knotenpunkten liegt, während weder das Linin, noch das Paranuclein deutlich zu sehen sind, und das ganze Nucleoplasma in eine helle, homogene, sich blafsrot färbende Masse umgebildet ist.

Aber nicht lange dauert es, bis auch das Nuclein verschwindet (*Fig. VIII*), so dafs von dem alten Kerne nur Spuren übrig sind (*Taf. V*, N. 19). Der Kern ist vollständig verschwunden, die Colloid-Tröpfchen werden noch gröfser; bisweilen fliefsen mehrere zusammen und nehmen seltsame Gestalten an, z. B. die eines Halbmondes, welcher den atrophischen Kern umgiebt (*Taf. V*, N. 19). Aber gewöhnlich wird jedes Tröpfchen zum Mittelpunkte der Anziehung für die wenige hyaline Substanz, die noch nicht zu Colloid umgewandelt ist, und so entstehen runde Körperchen mit einem zentralen, grün gefärbten Colloidblock und einem hyalinen, rotgefärbten Hofe, also zierliche Figuren von Blastomyzeten mit Kapsel und Kern (*Taf. IV, Fig. X*). Um die Ähnlichkeit dieser Körper mit echten Blastomyzeten vollkommener zu machen, hat man auch bisweilen Gelegenheit, zwei von diesen Körpern im Augenblick des Zusammenfliefsens zu überraschen (*Taf. IV, Fig. IX*), so dafs sehr schöne Formen, ähnlich der Ziffer 8 entstehen, welche man wohl als in Segmentierung begriffene Blastomyzeten deuten könnte.

Dies ist eine der Arten, wie die Körper von Russell entstehen können; aber es giebt noch eine andere, der vorhergehenden ganz ähn-

liche, nämlich durch hyaline Degeneration des Protoplasmas in Blöcken und darauf folgende zentrale Colloid-Degeneration der hyalinen Blöcke.

Die umschriebene hyaline Degeneration wird charakterisiert durch die Gegenwart von sehr kleinen, homogenen, sich mit Methode IIIb ziegelrot färbenden Tröpfchen im Innern des körnigen Zellprotoplasmas (*Taf. IV, Fig. I*). Diese Tröpfchen erscheinen zuerst nicht an der Peripherie der Zelle, im Hyaloplasmas, ondern in der inneren, perinucleären Zone, wie kleine Blöcke von verdichteter Substanz, durch kleine, kreisförmige, leere Räume von dem übrigen körnigen, nicht degenerirten Protoplasma getrennt. Die Form dieser Körperchen und der sie umgebende, kreisförmige, leere Raum führen, mit Recht, wie ich glaube, zu der Annahme, dafs dies dieselben pseudomukösen Körperchen sind, die im vorigen Paragraphen beschrieben wurden, und die die hyaline Metamorphose erfahren haben. Diese hyalinen Körperchen erscheinen in verschiedener Zahl, nicht nur im Protoplasma, sondern auch im Nucleoplasma, und man kann ihrer in manchen Zellen zehn und mehr zählen. In der Folge vergröfsern sie sich bedeutend und zeigen in einem gewissen Moment ihrer Entwickelung kleine Körperchen von dichterem Stoff, welcher sich stärker färbt und zwar mit einer Farbe, welche zwischen der der hyalinen und der der Colloidsubstanz in der Mitte liegt, wie man an einigen der Körper der *Fig. I, Taf. IV*, und besonders in einer der Zellen von N. 24 auf *Taf. V* sehen kann.

Diese Körperchen sind meist von runder, aber auch von ovaler Gestalt und oft unter einander zu der Form der Ziffer 8 verbunden. Wenn in einem mehr vorgerückten Stadium der Degeneration in ihrer Mitte der Block von colloider Substanz erscheint, dann nehmen sie das Aussehen wirklicher, echter Blastomyzeten an, wie oben beschrieben, und man kann sie in ziemlich bedeutender Zahl in einer Zelle antreffen. So sieht man ihrer in der Zelle 24 auf *Taf. V* sieben schön ausgebildet, und ebenso viele sind in der Entwickelung begriffen. Wenn auch die letzteren die Gröfse der ersten erreicht haben werden, wird der Kern der Zelle, der jetzt ganz normal erscheint, zu Grunde gehen, die Zelle wird ganz zerfallen, alle die so gebildeten Körperchen werden frei werden, und sich in mehr oder weniger grofsen Häufchen durch das Gewebe zerstreuen (*Taf. IV, Fig. V*). Sie werden aus zum Teil vollkommenen Elementen bestehen, mit zwei Zonen, der peripherischen, hyalinen (*a*)

und der zentralen, colloiden (*b*), und zum Teil aus unvollkommenen, der hyalinen Substanz allein.

Körper von Russell.

Dies ist, nach meiner Ansicht, die Entstehung der Körper, die Russell (92) zu den Blastomyzeten rechnete und für die spezifischen Parasiten des Krebses erklärte, weil er sie in 43 unter 45 von ihm untersuchten Karzinomen angetroffen hatte, und die wegen einer angenommenen spezifischen Reaktion unter dem Namen „fuchsinophile Körper" bekannt sind.

In Wahrheit sind sie nicht blofs fuchsinophil, denn sie färben sich sehr gut mit allen basischen Anilinfarben, und nehmen mit ihnen eine eigentümliche Färbung an, verschieden von der des Chromatins des Kernes, denn mit Gentianaviolett färben sie sich gleichmäfsig tief blauviolett, mit Safranin gelblich rot, mit Malachitgrün glänzend grün, und so fort, während es mit meiner Härtungsmethode und der Färbungsmethode IIIb gelingt, in ihnen zwei verschiedene Teile deutlich zu machen, einen peripherischen, sich rot färbenden Hof und einen zentralen Block, der sich blau färbt.

Man findet auch diese Russelschen Körper nicht blofs in den Karzinomen, denn Russel selbst hat sie in einem grofszelligen Sarkom, in einem Gumma der Dura mater, in einem syphilitischen Geschwür des Larynx, in einem Adenom der Mamma, in einer tuberkulösen Arthritis des Knies, und in einem Ulcus cruris chronicum gefunden, und Cazin und Duplay (93) beobachteten sie nicht nur beim Krebs, sondern auch in tuberkulösen Geweben, in einer Elephantiasis der Vulva, in chronischen Hautentzündungen, bei Periostitis der Zahn-Alveolen, und Klien (94) in den Riesenzellen der Tuberkel, und Shattock und Ballance (95) in tuberkulösen Lymphdrüsen und in einer diphtheritischen Tonsille, und Letulle (96) im einfachen Magengeschwür, bei Endocarditis ulcerosa, bei chronischer Lungenphthisis, bei tuberkulöser Adenitis, an zwei Harnfisteln des Dammes und in einem Falle von chronischer Nephritis, und Rossi (97) in zwei Fällen von Lungentuberkulose unter dreien, die er untersuchte, und ich in tuberkulösen Drüsen, in Drüsen von Diabetikern ohne Tuberkulose, im syphilitischen Geschwür, in chronischen Hautentzündungen, und mein Freund und Kollege Gianturco, vom anatomisch-pathologischen Institut zu Neapel, in Lepraknötchen, etc.

Es ist jedoch wahr, dafs die verschiedenen Autoren über die Entstehung dieser Russellschen Körper nicht sehr übereinstimmen; denn

während alle annehmen, dafs sie von Degenerationsprozessen herrühren, glaubt Bergonzini (98), es handle sich um Tröpfchen einer Substanz, welche von Karyolysis des Kerns abstammen, oder von etwas analogem, den Nebenkernen ähnlichen, welche durch Zerstörung der Zellen, in denen sie sich gebildet hätten, frei geworden wären; Klien (99) glaubt, sie zu den Altmannschen Protoplasma-Granulationen stellen zu sollen, die sich mit Fettsubstanz durchtränkt hätten; Nöggerath (100) meint, es seien kuglige Teilchen zerstörter Kerne, und Cazin (101) ist der Ansicht, sie stammten von in hyaliner Degeneration begriffenen Zellen ab. Von allen diesen Meinungen scheint mir nach meinen Untersuchungen, weder die von Bergonzini, noch die von Klien, noch die von Nöggerath richtig; die von Cazin ist zutreffend, aber unvollständig.

Ich will nicht behaupten, dafs alle die Körper, welche die verschiedenen Autoren bei der Tuberkulose, dem Sarkom etc. angetroffen und unter dem Namen fuchsinophile Körper von Russell beschrieben haben, desselben Ursprungs sind, wie die, welche man im Krebs findet, und die ich oben beschrieben habe, denn wahrscheinlich wird man unter diesem Namen auch von ihnen verschiedene Dinge beschrieben haben; das Fuchsin ist keine für sie spezifische Farbe, wie ich schon sagte, ich schreibe nur den im Krebs vorkommenden fuchsinophilen Körpern von Russell die von mir geschilderte Entstehung zu.

Ich habe mich bei diesen Russellschen Körpern etwas länger aufgehalten, als die Kürze, die ich mir bei Vorlegung meiner histologischen Untersuchungen vorgenommen hatte, erlaubte; aber ich bin dazu durch die Thatsache verleitet worden, dafs neuerlich Sanfelice (102) die Russelschen Parasiten durch seine Untersuchungen wieder zu Ehren bringen will, während selbst die wärmsten Anhänger der parasitischen Natur des Krebses sie schon hatten fallen lassen. Er meint, die Kritik der Autoren gegen die Ansichten Russels sei dadurch gerechtfertigt, dafs der englische Autor für seine Entdeckung keinen experimentellen Nachweis geliefert habe: diese Kritik sei aber jetzt nicht mehr zutreffend, da er, Sanfelice, den experimentellen Nachweis liefern könne.

Aber mit dieser Frage werde ich mich noch im dritten Teile meiner Arbeit zu beschäftigen haben; daher gehe ich jetzt weiter und wende mich noch zu der hyalinen und colloiden Degeneration welche man im Protoplasma von Krebszellen mit stark verändertem oder nicht verändertem Kern und keratinisierter Zellmembran antreffen kann.

β) Kommt eine hyaline verbreitete Protoplasmadegeneration in einer Zelle mit mehr oder weniger keratinisiertem Membran vor, und hat das so degenerierte Protoplasma feste Verwachsung mit dem Zellenumriss eingegangen und dadurch eine zentripetale Verdichtung erfahren, dann entstehen jene dünnen protoplasmatischen Fäden, welche in radialer Richtung von dem Zellenumriss nach dem um den Zellenkern verdichteten Protoplasmakörper ziehen, und diese Fäden verjüngen sich immer mehr in dem Masse als die zentripetale Verdichtung des hyalinisierten Protoplasmas zunimmt, so dafs dieselben schliefslich von der Peripherie nach dem Centrum spurlos verschwinden. Und so entstehen Zellen wie die in der *Fig. XIV, Taf. VI* abgebildete, welche Korotueff, meinem Dafürhalten nach, gern als amoeba cachexica gedeutet haben würde.

Und nun ein paar Worte über hyaline und colloide Degeneration der von Krebszellen abgesonderten Substanz.

Diese Degenerationen kann man schon mit meiner Färbungsmethode V wahrnehmen, denn an den am besten entwickelten intraprotoplasmatischen Körperchen nehmen einige Stellen eine blaugrünliche Farbe an, welche eine mikrochemische Veränderung an diesen Stellen andeutet.

Aber mit dieser Methode V gelingt es nicht, diese Vorgänge in allen ihren Einzelnheiten zu studieren, und es ist nicht möglich, sich einen deutlichen Begriff von ihrer Entwickelung zu bilden; dies wird leicht, wenn man sich meiner Methode IV bedient.

Denn eben mit dieser Methode gelingt es, deutlich zu sehen, wie ein im Protoplasma eingeschlossenes Körperchen, wenn es von der pseudomukösen zur hyalinen Metamorphose übergeht, sich auf folgende Weise verhält: Grenzmembran wenig entwickelt, aber homogen und intensiv grau-grün gefärbt; Inhalt ebenfalls homogen, aber wenig dicht und schwach graulich-grünlich gefärbt; zentraler Block deutlich gerundet, sehr dicht, und noch intensiver gefärbt als die Membran. In diesem Falle sieht man, dafs die von den verschiedenen Teilen des Körperchens angenommene Farbe wesentlich dieselbe ist — grünlich grau, und ihre verschiedene Intensität rührt von den verschiedenen Graden der Dichtheit der einzelnen Teile her.

Wenn später durch zentripetale Verdichtung der Substanz, aus der die Körperchen entstehen, der zentrale Block sich vergröfsert, und die zwischen der Membran und dem zentralen Kerne liegende Substanz sich entweder ganz um letzteren ansammelt, oder, weil sich mit der Grenzmembran Adhärenzen gebildet haben, radienartige Filamente aussendet,

und der peripherische Umrifs deutlicher und dicker wird, dann folgt die colloide Degeneration auf die hyaline, nicht des ganzen Körperchens, sondern nur einiger seiner Teile.

Der zuerst degenerierende Teil ist der zentrale Block, entweder ganz, oder teilweis, entweder diffus, oder homogen; die Degeneration beschränkt sich auf zwei oder mehrere grofse Granulationen. Darauf folgt die Grenzmembran, während die radialen Fäden immer von dem Prozesse verschont werden.

Der Leser kann sich eine Vorstellung von dem soeben Beschriebenen machen, wenn er einen Blick auf *Fig. XXXII* der *Taf. VI* wirft und auf die kleineren, intraprotoplasmatischen, eingeschlossenen Körper achtet; um die Figur nicht zu entstellen, habe ich unterlassen Buchstaben beizufügen.

Amyloidartige Degeneration.

Und nun zu der letzten Metamorphose, welche die Zellsekretion in Drüsenkrebsen erfahren kann: der amyloidartigen.

Es ist zweckmäfsig, zuerst das Aussehen zu studieren, welches das Zellsekret aufserhalb der Zellen zeigt, wenn es von der amyloidartigen Degeneration ergriffen wird, denn dann wird es leichter werden, die Entstehung der intraprotoplasmatischen und intracellulären amyloidartigen Körper zu verstehen.

Vom gröfsten Nutzen für den ersten Teil dieses Studiums waren mir jene sekundären Krebsknötchen des Peritonäums, welche auf einen Medullarkrebs des Hoden folgten, und von denen ich oben gesprochen habe.

Wenn das Zellsekret sich zu jenen ovalen, körnigen Massen gesammelt hat, von denen ich schon gesprochen habe, kann es entweder, ohne weitere Veränderungen zu erfahren, die Zellwand durchbrechen und sich in Gestalt zahlreicher Körnchen in die kystischen Räume ergiefsen (*Taf. VII, Fig. I*), wo es in der Folge weiter modifiziert wird; oder es kann innerhalb der Zelle der hyalinen Degeneration verfallen, und aus der Zelle nicht in Gestalt kleiner Körnchen, sondern als homogene, ovale Masse austreten (*b, Taf. VII, Fig. III*).

In beiden Fällen ist die Bildung des Zellsekrets dieselbe: die Bildung echter, amyloidartiger Körper.

Die zuerst aus der Zelle ausgetretenen Körperchen werden sich zu mehr oder weniger grofsen, rundlichen Massen vereinigen und zuerst degenerieren; sie werden zum Anziehungsmittelpunkte — dem anziehenden Kerne — alles Sekrets werden, welches fortfahren wird, sich aus

der Zelle zu ergiefsen, entweder als Körnchen, oder als ovale Massen, dieses wird sich in konzentrischen Zonen um sie ansammeln (*Taf. VII, Fig. III* und *VI*), und die Degeneration wird von der Mitte nach der Peripherie fortschreiten, so dafs die äufsersten Zonen hyalin, die zentralen amyloidartig sein werden.

So bilden sich echte, amyloidartige Körper mit allen oben angeführten Reaktionen, und gleichen der Gestalt nach wirklichen, echten Blastomyzeten, selbst in Teilung begriffenen (*Taf. VII, Fig. III, a* und *Fig. V, e* und *f*).

Aber ich mufs hier bemerken, dafs man oft in diesen kystischen Räumen zugleich mit Zellsekret auch Zellen mit Kern und Protoplasma antrifft (*Taf. VII, Fig. V, a*), und die Metamorphose dieser Zellen, welche im Kerne anfängt und sich auf das Protoplasma ausbreitet, bringt ebenfalls amyloidartige Körper hervor. Aber die ersteren, aus dem Zellsekrete herstammenden, gleichen ihrer Gestalt nach mehr den amyloidartigen Körpern der Prostata, und die zweiten, welche von der Degeneration der Zellen in toto herrühren, ähneln mehr den amyloidartigen Körpern des Rückenmarks.

So entstehen die amyloidartigen Körper beim Krebs und einige ihrer Formen werden für Krebsparasiten erklärt.

Man findet die amyloidartigen Körper durchaus nicht selten in Tumoren.

E. Wagner (103) fand in einer krebsigen Retroperitonäaldrüse in einem Falle von Krebs des Ösophagus, der Leber etc., zahlreiche amyloidartige Körper, davon einige mit feiner, konzentrischer Streifung.

Billroth (104) beobachtete in einem Tumor der Blase Körper von konzentrischem Bau, welche die Reaktionen der Amyloidsubstanz geben.

Burow (105) fand in drei grofsen Tumoren des Larynx (Karzinomen und Sarkomen) Körper, welche nach Bau und Reaktion denen der Prostata ähnlich waren.

Langhans (106) traf in einem Karzinom der Lunge Körper an, die sich mit Jod dunkelbraunrot färbten und bei Hinzufügung von Schwefelsäure noch dunkler in der Farbe wurden, von blauer oder grauer Farbe war nichts zu sehen.

Siegert (107) fand Körper von konzentrischem Bau und radialer Streifung, welche auf Jod und Methylviolett reagierten, in einem Chondrom der Lunge.

Aoyama (108) fand amyloidartige Körper im Brustkrebs, und endlich Hildebrandt (109) in einem endostalen Sarkom des Brustbeins.

Nach dem, was ich hier über die Entstehungsart der amyloidartigen Körper durch allmähliche Umwandlung des Zellsekrets aufserhalb der Krebszelle gesagt habe, wird es leicht sein, zu verstehen, wie sie sich innerhalb dieser Zellen bilden.

Wenn das Sekret nicht aus der Zelle austreten kann, aus Mangel an leerem Raum, um es aufzunehmen, bleibt es darin und erfährt daselbst dieselben Metamorphosen, die es aufserhalb der Zelle erlitten hätte (von der pseudomukösen zur amyloidartigen), und mit demselben Mechanismus (amyloidartige Degeneration des zuerst gebildeten Blocks, und fortdauernder schichtenweiser Ansatz an denselben des weiterhin abgesonderten und degenerirenden Materials). So entstehen in den Zellen echte amyloidartige Körper von konzentrischem Bau, wie *Taf. IV, Fig. II, c* und anderwärts.

Mit diesen darf man jedoch nicht Körper verwechseln, wie die *Taf. VI, Fig. XX, XXI* etc. abgebildeten, welche den amyloidartigen Körpern des Rückenmarks ähnlich, aber anderen Ursprungs sind, wie wir im nächsten Kapitel sehen werden.

Kapitel V.

Pathologie des Kernes und des Kernkörperchens.

Inhalt: *Bau, Zusammensetzung und Bestandteile des Kerns der Krebszellen. — Vergleich zwischen den Bestandteilen des Kerns und denen des Protoplasmas. — Biologische Beziehungen zwischen Kern und Protoplasma. — Verschiedene Typen von Krebszellen: α) Einkernige (hyper-meso- und hypochromatische). β) Zweikernige. γ) Vielkernige (durch endogene, abortive Vermehrung oder Nucleonidis; durch abortive Mitose; durch Zellverschmelzung oder Cellulonidis). δ) Zellen mit knospendem Kerne. — Spezielle Alterationen: α) des Nucleins (Schwellung, Verdünnung, Zerstückelung, Degeneration); β) des Paranucleins (Zerstückelung, Degeneration) und des Nucleolus (Vakuolisation, Einkapselung); γ) des Amphipyrenins oder des Kernumrisses; δ) und ε) des Linins und des Kernsaftes (Nucleoplasmolysis filaris). — Hyalinose des Nucleoplasmas und para- und perinucleäre Vakuolisation. — Pseudoadipose oder kystische Degeneration des Nucleus.*

Amyloidartige Degeneration der Krebszelle in toto. — Necrose des Kerns — Amyloidartige Krebskörperchen.

Einige Worte über den feineren Bau des Kernes der Krebszelle mögen gleichsam die Einleitung zu diesem Kapitel bilden, dem für mich von allen den bisher behandelten interessantesten; sie werden mir die Beschreibung und dem Leser das Verständnis der besonderen Alterationen des Kerns, die ich zu erklären haben werde, erleichtern.

Bau, Zusammensetzung und Bestandteile des Kerns.

Die Substanzen, welche man nach den Autoren im Kerne antrifft, sind folgende: Nuclein oder Chromatin, Paranuclein oder Pyrenin, Linin von Schwartz oder Plastin von Zacharias, Amphipyrenin von Zacharias und Kernsaft. Von diesen sind nach O. Hertwig (110) nur das Nuclein und das Paranuclein wesentlich; die anderen sind von sekundärer Wichtigkeit, da sie oft auch im Kerne fehlen können.

Das Nuclein, welches nach Kossel (111) aus der Vereinigung eines Eiweifskörpers mit einer Phosphorsäure enthaltenden organischen Atomencomplex (Nucleinsäure) besteht, verhält sich nach Fol (112) gegen Farbstoffe wie ein schwach alkalischer Körper. In destilliertem Wasser und in schwach alkalischen Lösungen schwillt es an, wird durch 1,5 prozentige Essigsäure gefällt, löst sich aber nach der Schwellung vollständig, wenn es mit einer Mischung von Kaliumeisencyanur und Essigsäure behandelt, oder mit Tripsin digeriert wird. Innerhalb des Kernes erscheint es unter der Form isolierter Körnchen, oder eines feinen Netzes, oder sehr zarter Filamente.

Das Paranuclein hat besondere Eigentümlichkeiten, die es scharf von dem Nuclein unterscheiden, denn es schwillt in destilliertem Wasser und schwach alkalischen Lösungen nicht an, wird von 1,5 prozentiger Essigsäure nicht niedergeschlagen, löst sich nicht in einer Auflösung von Kaliumeisencyanur mit Essigsäure und wird sehr schwer von Tripsin verdaut. Aber es schwillt in einer 1,5 prozentigen Lösung von Essigsäure an und wird durchscheinend. Was seine Farbenreaktionen betrifft, so färbt sich das Nuclein nach Hertwig und Zacharias und nach meiner eigenen Erfahrung besser in sauren Farbenlösungen, das Paranuclein dagegen besser in neutralen; und während das Nuclein starke Verwandschaft zu den basischen Anilinfarben hat, zieht das Paranuclein die sauren vor. Letzteres erscheint innerhalb des Kerns in der Gestalt kleiner Kugeln, welche die echten Kernkörperchen bilden.

Das Linin von Schwartz, auch Plastin von Zacharias genannt, unterscheidet sich durch seine Reaktionen deutlich vom Nuclein, aber nicht vom Paranuclein, und erscheint in Gestalt eines feinen Netzes mit weiten Maschen, an dessen Fäden sich die Nucleinkörnchen anordnen.

Das Amphipyrenin von Zacharias hat wenig charakteristische Reaktionen, durch die es sich deutlich vom Nuclein, aber nicht vom Paranuclein, und besonders vom Linin unterscheidet: es bildet die sogenannte Wand oder Membran des Kernes.

Der Kernsaft endlich, welcher mehr oder weniger reichlich sein kann, erfüllt alle Zwischenräume zwischen den Elementen des Linins, Nucleins und Paranucleins und des Umrisses des Kerns. Bekanntlich ist es Altmann (113) beim Färben mit einer Cyaninlösung gelungen, eine intensive Färbung des Kernsaftes zu erhalten, während das chromatische Netz farblos blieb, und im Kernsaft sehr kleine Körnchen deutlich zu machen, welche er als den wesentlichen Teil des Kernes betrachtet, während er dem Nuclein und Paranuclein geringen Wert beilegt.

Dies ist es, was ich in der Kürze über die Zusammensetzung und den Bau des Kernes der normalen Zelle zu sagen hatte, und wie es allgemein angenommen wird.

Jetzt gehe ich zu den Bestandteilen und dem Bau des Kernes der Krebszelle über, wie sie durch meine besonderen Härtungs- und Färbungsmethoden deutlich gemacht werden, sowie zu der Art, wie die verschiedenen Substanzen gegen meine Färbungsmethoden reagieren. und zu der Form, in der sie im Innern des Kernes auftreten.

Zunächst mufs ich bemerken, dafs die von O. Hertwig aufgestellte Unterscheidung in wesentliche (Nuclein und Paranuclein) und sekundäre (die übrigen) Substanzen vielleicht für die Zellen normaler Gewebe richtig ist, aber nicht für Krebsgewebe gilt, denn wenn sie gut gehärtet und gut gefärbt sind, fehlt niemals eine jener fünf Substanzen. Aber im Ganzen ist auch für die Krebszellen richtig, was O. Hertwig von den Kernen der physiologischen, normalen Zellen sagt, dafs nämlich die beiden für den Kern charakteristischen und für das Leben und die Vermehrung der Zelle wichtigsten Substanzen das Nuclein und Paranuclein sind, und ich habe schon oben, im dritten Kapitel auseinander gesetzt, welche wichtige Funktion dem Nuclein bei der Bildung der Chromosome und dem Paranuclein bei der Bildung der achromatischen Spindel bei der indirekten Teilung des Zellelements zufällt.

Nun erscheinen die verschiedenen Bestandteile des Kerns mit meiner Färbungsmethode IIIb, welche sich zu solchen Untersuchungen am besten eignet, folgendermafsen gefärbt: das Nuclein grün, das Paranuclein lebhaft rosa, etwas nach violett hinneigend, das Linin rosa, das Amphipyridin intensiv rot, während der Kernsaft farblos bleibt.

Das Nuclein erscheint ferner im Innern des Kerns immer in der Gestalt eines Netzes mit feinen, gekrümmten Fäden, weiten Maschen und dicken, unförmlichen Knotenpunkten.

Das Paranuclein ist im Vergleich mit dem Nuclein ziemlich reichlich vorhanden, denn im Kerne findet sich gewöhnlich ein ziemlich grofses Kernkörperchen, und bisweilen auch deren zwei von wechselnder Gröfse.

Das Linin bildet ebenfalls ein sehr feines Netz, welches oft der Gestalt und Lage des Nucleinnetzes folgt, sodafs es von diesem maskiert wird; aber bisweilen hat es eine eigene, besondere Anordnung und erscheint dann sehr deutlich, wie man in c, *Fig. XXV, Taf. II*, sehen kann. Aber gröfseres Interesse, als diese eigentümliche, netzförmige Anordnung der Lininfilamente bietet, wie ich zeigen werde, eine andere eigentümliche Anordnung von Lininfilamenten im Kerne der Krebszellen: ich meine jene strahlenförmige Anordnung derselben von der sogenannten Kernmembran nach der Mitte des Kerns, die schon im ersten Stadium der Mitose sehr deutlich wird, wenn das Nuclein und Paranuclein sich in der Mitte des Kerns ansammeln (*Taf. I, Fig. XVI*) und besonders bei einer bestimmten Kerndegeneration stark hervortritt. (*D* und *C, Taf. V.*)

Ich schrieb soeben „die sogenannte Kernmembran“, denn, wie ich schon im dritten Kapitel sagte, hat der Kern der Krebszelle keine echte Membran, sondern eine besondere, durch peripherische Verdichtung des Linins entstehende Begrenzung, welches an dieser Stelle auch seine chemische Konstitution ändert. (Amphipyrenin nach Zacharias.) Zu der Annahme, dafs dieser Kernumrifs eine von dem Linin verschiedene chemische Konstitution besitzt, werde ich durch seine spezielle Reaktion gegen meine Färbungsmethode veranlafst, z. B. gegen Methode *V*. Hier färbt er sich blaugrau, während die Lininfilamente graulich-grün werden, und dieser Färbungsunterschied erscheint noch auffallender bei degenerierenden Kernen, wie die der Zellen *D* und *C, Taf. V*, wo der Kernumrifs rot gefärbt erscheint, die Lininfilamente aber grünlich-grau.

Was den Kernsaft betrifft, so ist er im Kerne der Krebszellen ziemlich reichlich vorhanden, und ich habe schon oben angegeben, dafs jene besondere Färbungsreaktion, welche die Chromosome während der Mitose zeigen, von der Durchtränkung des Nucleins mit einem Teile des Kernsafts herrührt. Wie Altmann, ist es auch mir gelungen, im Kernplasma der Krebszellen jene besonderen Granulationen deutlich zu machen, indem ich die Zellen in frischem Zustande in einer alkoholischen Cyaninlösung färbte; aber ich mufs offen gestehen, dafs jenes eigentümliche Aussehen des Nucleoplasmas mir mehr den Eindruck eines Kunstproduktes machte, als einer natürlichen Bildung.

Ich habe den Bau des Kernes der Krebszelle etwas ausführlich behandelt, um, wie schon gesagt, mir die Erklärung und dem Leser das Verständnis des noch zu sagenden zu erleichtern; und dies ist auch der Grund, warum ich das Bedürfnis fühle, an dieser Stelle einerseits die Analogien des Baues und der Zusammensetzung, und anderseits die biologischen Beziehungen festzustellen, welche zwischen Kern und Protoplasma bestehen.

Vergleich zwischen dem Bau des Kernes und dem des Protoplasma.

In Wirklichkeit besitzen wir über die Bestandteile des Protoplasmas noch ungenügendere Kenntnisse, als über die des Kernes; in der That beschränken sie sich darauf, dafs das Protoplasma alkalisch reagiert, dafs es sehr reich an Wasser oder Protoplasmasaft, und aus vielen Proteinsubstanzen zusammengesetzt ist, von denen das Plastin die am meisten charakteristische zu sein scheint. Dieses Plastin färbt sich mit den sauren Anilinfarben (saurem Fuchsin und Eosin), wird durch verdünnte Essigsäure gefällt, schwillt in konzentrierter an und widersteht der Tripsin- und Pepsinverdauung gut. Wenn man nun annehmen darf, wie ich glaube, dafs das Zellprotoplasma von filamentösem Bau ist (Flemmings Theorie), so wäre ich auch geneigt, anzunehmen, dafs das Mitoma aus dem Plastin gebildet wird, und zwischen den Maschen des Mitomas (Paramitomas) der protoplasmatische Saft enthalten ist.

Wenn es nun wahr ist, dafs das Plastin des Protoplasmas nach Zacharias dem Linin des Kernes entspricht, und wenn es ebenfalls richtig ist, dafs, wie ich meine, der Kernumrifs aus einer peripherischen Verdichtung des Linins entsteht, so können wir auch vernünftigerweise annehmen, dafs auch die sogenannte Zellmembran, besser die Zellhülle, die Folge einer Verdichtung des Plastins des Protoplasmas ist. So wäre also der Kernsaft, das Linin und die besondere Kernhülle be-

ziehungsweise analog dem Protoplasmasafte, dem Plastin und der besonderen Hülle des Protoplasmas.

Dies sind nicht blofse theoretische Induktionen von meiner Seite, denn wenn ich auch für jetzt keinen chemischen Beweis dafür liefern kann, so kann ich doch einen histologischen angeben: denn, wie ich zeigen werde, entsprechen die Alterationen dieser Teile des Kernes ähnlichen Alterationen der entsprechenden Teile des Protoplasmas. Wir werden sehen, dafs jener radialen Anordnung des Plastins im Protoplasma (Plasmolysis filaris), die ich schon beschrieben habe, eine gleiche Anordnung des Linins im Kerne, der Keratohyalinose der Zellmembran die Hyalinose der Kernmembran, und der hyalinen Degeneration des Protoplasmas die des Nucleoplasmas entspricht, etc.

Also bleiben uns als eigentümliche, den Kern ausschliefslich betreffende Prozesse nur die übrig, welche das Nuclein und das Paranuclein angehen.

Beziehungen zwischen Kern u. Protoplasma.

Jetzt zwei Worte über die biologischen Beziehungen zwischen Kern und Protoplasma.

Dafs zwischen Kern und Protoplasma während des Teilungsvorganges sehr innige Beziehungen bestehen, habe ich schon bei Gelegenheit des Ursprungs des Centrosoms und der abortiven Mitosen gesagt. Aber nicht weniger innig sind diese Beziehungen im Ruhezustand der Zelle, wie Haberlandt (114) und Korschelt (115) nachgewiesen haben.

Aber für das in der Folge Vorzubringende wird es besonders nützlich sein, wenn ich hier an die Resultate erinnere, zu welchen verschiedene Autoren beim Studium eben dieser Beziehungen mit dem Prozefs von Balbiani, den Merotomien, gelangt sind, und die sich kurz so zusammenfassen lassen: „die Zellfragmente, welche entweder den ganzen Kern, oder Teile desselben mit seinen wesentlichen Bestandteilen, Nuclein und Paranuclein enthalten, fahren fort zu wachsen und bilden ihre Zellmembran. Zellbruchstücke dagegen ohne Kern wachsen weder, noch bilden sie eine Zellmembran. Die ersteren sezernieren das der Zelle, von der sie herstammen, eigentümliche Material, während die anderen keine besondere Sekretion haben.“

Typen von Krebszellen.

Wenn man vorzugsweise die Zahl und Form der in den Krebszellen enthaltenen Kerne beachtet, kann man sie zur Erleichterung der Untersuchung unter folgenden vier Typen unterbringen:

α) Einkernige,

β) Zweikernige.

γ) Vielkernige.

δ) Solche mit knospendem Kerne.

Zu dem ersten Typus gehören fast alle Krebszellen, und diese lassen sich je nach der gröfseren oder geringeren Menge des im Kerne enthaltenen Chromatins in hyperchromatische, mesochromatische und hypochromatische einteilen. Die häufigsten sind die mesochromatischen, die seltensten die hyperchromatischen.

Die Krebszellen des zweiten Typus sind zwar nicht selten, aber man kann sie auch nicht häufig nennen, und es ist zu bemerken, dafs es Karzinome gibt, wie ein von mir untersuchtes aus der Blase, und im allgemeinen alle malpighischen Epitheliome, welche ihrer eine grofse Menge enthalten, und wieder andere, in denen man gar keine antrifft. Doch ist es gewifs, dafs die beiden Kerne nicht gleich reich an Nuclein sind; der eine ist fast immer hypochromatisch.

Hier ist jedoch zu bemerken, dafs man mit diesen zweikernigen Zellen nicht andere Zellkörper verwechseln darf, welche ebenfalls zwei Kerne enthalten, aber aus der Verschmelzung zweier benachbarten Zellen entstanden sind. In diesem Falle verschwindet der Zellumrifs an der Stelle, wo die beiden Zellen sich berühren, und die beiden Protoplasmakörper verschmelzen zu einem einzigen, welcher einen sehr deutlichen Umrifs zeigt und zwei Kerne, welche meist nahe bei einander und selbst oft so liegen, dafs sich der eine in einer Einbuchtung des anderen befindet, wie man an einigen Stellen auf *Taf. II, Fig. XVIII XVI, XIX* sehen kann. Ferner ist zu bemerken, dafs in diesem Falle einer der beiden Kerne immer ein wenig alteriert ist und eine rundliche Form annimmt (wie in *c*, *d*, und *f* der *Fig. XXXI* auf *Taf. VI*, etc.) und eigentümliche Veränderungen erleidet, wie wir in der Folge im Einzelnen sehen werden.

Krebszellen mit vielen Kernen können durch drei verschiedene Vorgänge entstehen: α) durch endogene, abortive Vermehrung, die schon im dritten Kapitel beschrieben wurde, wodurch die Nucleiniden entstehen (*Taf. VII, Fig. XV*); β) durch eine Art von abortiver Mitose, charakterisiert durch die vollständige Teilung des Mutterkerns in die Tochterkerne und Mangel der entsprechenden Teilung des Zellprotoplasmas (*Taf. I, Fig. XXXII*); γ) durch Zellverschmelzung, wodurch die Celluloniden entstehen. (*Taf. VII, Fig. XIV.*) Unter dieser Zellverschmelzung verstehe ich einen eigentümlichen Vorgang, durch welchen zwei, drei, oder auch mehr Zellen, welche neben, oder

meistens auf derselben Achse hintereinander liegen, zuerst an ihren Berührungspunkten jene Verdichtung des eigenen Protoplasmas verlieren, welche eine Zellmembran vortäuscht, und zuletzt einen grofsen, runden, höckerigen Zellkörper bilden, in dessen Innerem bisweilen auch die Kerne verschmelzen, wodurch ein Riesenkern von seltsamer Gestalt entsteht, als wäre er mit Pseudopodien versehen; andere Male bleiben sie voneinander getrennt. Das Protoplasma dieser Zellen ist, besonders nach der Peripherie zu, verdichtet und erscheint in konzentrischen Schichten, wie chagriniert (*Taf. I, Fig. XXXVI*), oder es unterliegt speziellen Alterationen, am häufigsten der Vakuolisirung. (*Taf. VII, Fig. XIV.*)

Endlich sind die Krebszellen mit sprossendem Kern, im Gegensatz zu dem, was Fabre-Domerque (116) und D'Anna (117) angeben, äusserst selten, und ich glaube, dafs viele der von diesen Autoren unter diesem Namen beschriebene Zellen sich als Zellen mit zahlreichen Kernen durch endogene, abortive Vermehrung, oder durch Zellverschmelzung aufgewiesen haben würden, wenn die Härtungs- und Färbungsmethoden bessere gewesen wären, als die von ihnen angewendeten.

Ich mufs vorausschicken, dafs ich bei der Beschreibung der besonderen Alterationen des Kernes der Krebszelle, wie schon in der vorhergehenden Darstellung der Alterationen des Protoplasmas, nicht die Reihenfolge und Namengebung der anderen Autoren annehmen kann, denn ich habe diese Alterationen mit meinen eigenen Härtungs- und Färbungsmethoden aufgesucht, die mir einige feinere histologische Einzelheiten enthüllt haben, welche mich berechtigen, über diesen Gegenstand ganz persönliche Ansichten zu haben.

Ich werde vor Allem die Alterationen der Zellen des ersten Typus der Reihe nach eingehend beschreiben; denn nach einer guten Darstellung derselben wird es mir leicht werden, mit wenig Worten die der anderen Zelltypen abzuthun: Zuerst werde ich von den besonderen Alterationen einer jeden von den Substanzen sprechen, die den Kern bilden, dann von dem Aussehen, welches den Kern durch die Alteration aller, oder des gröfsten Teils derselben, annimmt, und endlich von dem Aussehen des Zellelements nach gleichzeitiger Alteration des Kerns und des Protoplasmas.

Alterationen des Nucleins.

Die hauptsächlichsten Alterationen, die das Nuclein der Krebszellen betreffen können, sind nach meiner Meinung folgende:

α) Anschwellung, durch Tränkung mit Kernsaft, etc.

β) Rarefaktion, welche bis zum gänzlichen Verschwinden gehen kann. (Nucleinolysis.)

γ) Zerstückelung. (Nucleinorhexis.)

δ) Spezielle Degenerationen.

Der Leser darf nicht eine vollständige Behandlung aller dieser Degenerationen erwarten, denn dies würde nicht nur sehr schwer sein, sondern mich auch zwingen, auf jene Kürze zu verzichten, die ich mir auferlegt habe.

Schwellung durch Durchtränkung.

α) Ich habe oben gesagt, dafs das Nuclein begierig Wasser aufnimmt und dafs es in destilliertem Wasser anschwillt. Was Kossel chemisch feststellen konnte, kann man, glaube ich, auch histologisch nachweisen. Denn nicht gar selten trifft man bei Krebs Zellen an, welche ein Kernnetz mit dicken, groben Filamenten, sehr voluminösen, unförmlichen Knotenpunkten und verhältnismäfsig engen Maschen mit sehr spärlichem, dünnem Kernsaft zeigen. Wie ich oben in Bezug auf die Veränderung der Färbungsreaktion des Nucleins bei in Mitose befindlichen Zellen sagte, glaube ich, dafs auch hier die Schwellung des Nucleins und seine besondere Färbung von der Durchtränkung desselben mit Kernsaft, oder mit einer anderen besonderen Sekretion der Krebszelle herrührt.

In der *Fig. VI* und *VII* auf *Taf. IV*, welche zwei Zellen mit diffuser, hyaliner und umschriebener Colloid-Degeneration des Protoplasmas darstellen, ist es leicht zu sehen, dafs die Filamente des chromatischen Netzes durch wenig dichtes, fast durchscheinendes, ich möchte sagen saftiges Nuclein gebildet werden, welches eine glänzend hellgrüne Farbe annimmt, verschieden von der des normalen Nucleins der ruhenden Zellen, und ähnlich dem der Chromosome der in indirekter Teilung begriffenen Zellen.

Man bemerkt auch noch eine andere Besonderheit an diesen Kernen mit Anschwellung des Nucleins, nämlich ein besonderes Verhalten, welches die Nucleinfilamente bisweilen annehmen, indem sie den höchsten Grad der Schwellung an ihrem Ansatzpunkte an dem Umrisse des Kerns zeigen. Daher kommt es, dafs, wenn die Filamente sich, wie gewöhnlich der Fall ist, an dem Umrifs in gleicher Entfernung voneinander befestigen, dieser Kernumrifs die Gestalt eines Rosenkranzes von ovalen Nucleintröpfchen annimmt, wie man an dem ersten und letzten Kerne der ersten Reihe von degenerierten Zellen auf *Taf.*

IV, Fig. IV sehen kann. Wenn dann der häufige Fall eintritt, dafs diese kleinen, peripherischen Nucleinblöcke des Rosenkranzes degenerieren, wie wir sehen werden, und sich nicht hellgrün nach Methode *III b*, sondern gelblich rot färben, dann zeigt sich uns der Kern wie der bei *d, Taf. IV, Fig. II.*

Oft kann man an diesen Kernen mit angeschwollenem Nuclein beobachten, dafs auch das Nucleoplasma eine der des Nucleins ähnliche Farbe annimmt, so dafs man glauben könnte, ein Teil desselben habe sich im Kernsafte aufgelöst, wie es die vorletzte Zelle der ersten Reihe der degenerierten Zellen, *Taf. IV, Fig. IV* zeigt.

Nucleinolysis. *β)* Die Rarefaktion des Nucleins, welche man auch Nucleinolysis nennen könnte, ist in den Krebszellen ein ziemlich häufiger Vorgang und tritt sowohl in hyperchromatischen, als in hypochromatischen Kernen ein. Sein erster Anfang wird durch eine Verfeinerung der Fäden des Nucleinnetzes und durch Verkleinerung seiner groben Knotenpunkte angedeutet. Später werden die Filamente atrophisch und verschwinden ganz, sodafs man im Innern des Kernes nur kleine, spärliche Nucleinkörnchen, Überbleibsel der Knotenpunkte des Netzes antrifft. (*Taf. IV, Fig. VIII.*) Wenn dann diese Körnchen degenerieren und das ganze Nucleoplasma der hyalinen Degeneration verfällt, erscheint der Kern als ein Haufen homogener Substanz, durch einen scharfen, peripherischen Umrifs begrenzt (Amphipyrenin von Zacharias in hyaliner Degeneration) und mit einigen formlosen Körnchen bestreut, welche mit derselben Färbungsmethode verschiedene chromatische Reaktionen zeigen, wie man leicht an einigen der degenerierten Kerne, *Taf. IV, Fig. II,* sehen kann.

Aber diese Nucleinkörnchen können auch ganz verschwinden, und dann erscheint der Kern als ein ovaler, homogener, hyaliner Block. (*Taf. V, Fig. XIX.*)

Häufiger jedoch folgt auf die Rarefaktion des Nucleins und auf die Degeneration seiner übrig gebliebenen Körnchen das Verschwinden aller anderen Substanzen des Kerns, mit Ausnahme des Amphipyrenins; daher erscheint dann der Kern wie eine Blase, welche wenige rundliche, mehr oder weniger degenerierte Körnchen von Nuclein enthält. *Taf. V, Fig. II* und *VIII.*)

Gewifs würde es interessant sein, den Mechanismus und den genauen Vorgang zu kennen, wodurch das Nuclein atrophisch wird und sogar verschwindet; aber, offen gestanden, so sehr ich mich auch um die Erklärung dieser Erscheinung bemüht habe, könnte ich doch nur

Hypothesen aufstellen: mehr oder weniger sinnreich, aber doch nur Hypothesen.

Die wichtigste Alteration, welche das Nuclein in der Krebszelle erfährt, ist die, welche ich Fragmentation, Zerfall in Tröpfchen nenne; sie wird dadurch charakterisiert, dafs das Nuclein seine Netzgestalt verliert und sich in runden oder ovalen Tröpfchen von verschiedener Gröfse ansammelt, die verschieden über den Kernraum verteilt sind. **Nucleinorhexis-Fragmentation.**

Dieser Vorgang der Nucleinorhexis, ebenso wie der noch zu beschreibende der Pyreninorhexis, ist nach meiner Meinung, wenigstens bei seinem Beginn, nicht ein degenerativer, sondern ein progressiver Prozefs, denn im Kerne gehen zu ihrer Bildung dieselben Veränderungen vor sich, welche zu Anfang der Mitose eintreten, und ohne Zweifel zeigen die Tröpfchen von Nuclein und Paranuclein bei diesem Zerfall des Kernes dieselbe chromatische Reaktion und haben dasselbe Aussehen, wie die Nuclein- und Paranucleintröpfchen bei der Karyokinese. Vielleicht stellen diese Vorgänge ursprünglich gleichsam Versuche des Kernes zur Vermehrung dar; aber es ist gewifs, dafs sie zuletzt zum Tode des Kerns führen, obgleich es, wie ich zeigen werde, möglich ist, dafs einige von den Nucleintröpfchen der Degeneration entgehen, den Mutterkern verlassen und kurze Zeit lang im Protoplasma und selbst aufserhalb desselben ein eigenes Leben führen können.

Wenn man diese Tröpfchen nach Methode *III b* färbt, zeigen sie eine sehr ähnliche Reaktion, wie die Chromosome in den karyokinetischen Figuren, denn ebenso wie diese färben sie sich gleichmäfsig, intensiv, glänzend grün. (*Taf. V, Fig. VII.*)

Man wird leicht begreifen, dafs ein in Nucleinzerfall begriffener Kern mehr oder weniger Nucleintröpfchen enthalten wird, je nachdem er mehr oder weniger reich an Nuclein, also hyper- oder hypochromatisch war. (*Taf. V, Fig. VII* und *VIII.*)

Diese Nucleintröpfchen fliefsen zusammen, besonders wenn im Kerne noch weitere Alterationen seiner anderen Bestandteile vor sich gehen, und dann trifft man im Kernraume mehr oder weniger grofse Nucleinblöcke, je nach ihrer geringeren oder gröfseren Zahl. (*Taf. V, Fig. III, VI, X* etc. und *Taf. II, Fig. XII, XVIII* etc.)

Wenn der Kernumrifs noch vorhanden und der Kern noch nicht ganz degeneriert ist, trifft man die Nucleintröpfchen an die sogenannte Kernmembran angelehnt. (*Taf. V, Fig.* 15, 16 etc.) Wenn dagegen der ganze Kern durch Hyalinose des Nucleoplasmas ein gleichförmiges

Aussehen angenommen hat, findet man die sehr grofsen Nucleintröpfchen meistens in seiner Mitte.

Degenerationsprozesse des Nucleins.

Sehr interessant sind die chromatischen Veränderungen, denen diese Nucleintröpfchen während des ganzen Degenerationsprozesses des Kernes in toto entgegengehen können; es sind chromatische Veränderungen, welche einen Wechsel in ihrer chemischen Zusammensetzung und eigentümliche, histologische Degenerationen anzeigen und auch von Änderung ihrer äufseren Gestalt begleitet sind. Denn wenn die andern Kernsubstanzen wenig oder nicht alteriert sind, erscheinen sie klein, zahlreich, homogen, rund, ohne besondere Umfassung und färben sich nach Methode III b schön glänzend grün. Mit der Zeit werden sie durch die Degeneration oval, höckerig und zeigen eine deutliche Umfassung, die sich dunkelgrün, fast blau färbt, während der Inhalt gleichförmig hellgrün wird. (*Taf. V, Fig.* 6.) Bisweilen enthalten sie auch kleine Vakuolen (*Taf. V, Fig.* 3) und färben sich dann bläulich grün (*Taf. V, Fig.* 10) und dann grün-grau-bläulich (*Taf. V, Fig.* 12) und in der Folge lila (*Taf. V, Fig.* 17) und zuletzt ziegelrot, wobei sie ihren Umriss und ihre besondere Gestalt verlieren, wie in einigen von den degenerierten Kernen auf *Taf. IV, Fig. II.*

Wenn man die Krebszellen nach meiner Methode IV färbt, nehmen diese Nucleintröpfchen eine Färbung an, welche, je nach dem Grade der Degeneration von orangegelb (*Taf. VI, Fig. XX*), ziegelrot (*Taf. VI, Fig. XXVIII*) bis zu rotbraun (*Taf. VI, Fig. XXII*) variiert; wenn man sie dagegen nach Methode *V* färbt, so erscheinen sie glänzend grün (*Taf. V, Fig. XI. a*), grünlich blau (*Taf. V, Fig. III*) und selbst schwärzlich blau (*Taf. V, Fig. XIV*) je nach dem Grade der Degeneration.

Daher findet man auch mit diesen anderen Methoden, dafs das Nuclein infolge eines ähnlichen Vorgangs zu Anfang eine Reaktion zeigt, welche sich der der Chromosome in Mitose befindlicher Zellen nähert (orangegelb mit Methode *IV*, grün mit Methode *V*); und dies veranlafst zu der Annahme, dafs auch hier, wie bei der Mitose, das Nuclein sich mit Kernsaft tränkt.

Pyreninorhexis. Fragmentation d. Paranucleins.

Ein in seinen Hauptzügen gleicher Vorgang, wie der der Fragmentation des Nucleins, betrifft auch das Paranuclein oder Pyrenin von Zacharias, daher man ihn Pyreninorhexis nennen könnte.

Auch das Paranuclein kann in den Krebszellen in kleine Tröpfchen zerfallen, wie wir es im ersten Stadium der Mitose gesehen haben.

Aber in der Mitose ist dies ein fortschreitender Prozefs, und die Paranucleintröpfchen sind bestimmt, die Filamente der achromatischen Spindel zu bilden, während in den ruhenden Zellen der Prozefs rückschreitend ist und die Pyrenintröpfchen der Degeneration entgegen gehen.

Aber diese Degeneration der Paranucleintröpfchen kommt auch bei den in Mitose begriffenen Zellen vor, wenn aus irgend einem Grunde der karyokinetische Prozefs in seiner Entwickelung zurückgehalten wird. (*Taf. V, Fig.* 4 und 5); aber dies zeigt sich noch deutlicher bei ruhenden Zellen, wenn sie von einem solchen Vorgange betroffen werden. Denn dann erfahren alle Paranucleintröpfchen eine zentripetale Verdichtung, wodurch um sie herum ein kreisförmiger, leerer Raum entsteht, oft durch einen sehr deutlichen Umrifs begrenzt. (*Taf. V, Fig.* 6.)

Mit der Zeit gehen auch diese Tröpfchen chromatischen Veränderungen entgegen, denn wenn man diesen Vorgang mit meiner Methode *III b* studiert, sieht man sie von rosa zuerst lebhaft rot, dann rotbraun, dann kastanienbraun und zuletzt gelblich werden, wie man bei *b, Taf. IV, Fig. II,* und an vielen anderen Orten sehen kann. Wenn man dagegen den Prozefs mit meiner Methode *IV* untersucht, erscheinen die Tröpfchen rotgrau, braunrot, oder lebhaft rot gefärbt, je nach dem Grade der Degeneration.

Diesen Vorgang der Fragmentation des Nucleins trifft man im Kerne niemals allein an, sondern er ist gewöhnlich von einem ähnlichen Prozesse im Nuclein begleitet, und dann nimmt der Kern durch das Zusammentreffen dieser beiden Vorgänge mit der Hyalinose des Nucleoplasmas ein sehr zierliches Aussehen an, welches dem Coccidium oviforme im gregariniformen Stadium ähnlich ist, denn auf homogenem, hyalinem Grunde (Nucleoplasma), durch einen ziemlich dicken Umrifs scharf begrenzt (Kernumrifs) treten die grünen Nuclein- und die rotvioletten Paranucleintröpfchen in verschiedener Anordnung schön hervor; (*Taf. IV, Fig. II, b*) man könnte sie für Zoosporen des angeblichen Parasiten erklären. Man vergleiche mit diesem Kerne einen der gregariniformen Körper auf *Taf. VIII, Fig. XIV,* nach derselben Methode gefärbt, und der Unterschied wird offenbar erscheinen.

Auch unter diesem Paragraphen der Alterationen des Paranucleins, finden die Veränderungen des Kernkörperchens der Krebszelle eine passende Stelle. **Pathologie des Kernkörperchens.**

Ich habe schon einiges bei Gelegenheit des fünften Typus der Keratohyalinose der Epitheliomzelle gesagt und vervollständige hier die Darstellung.

Vakuolisation. Die häufigste Alteration, welche man in den Kernkörperchen der Krebszellen antrifft, ist die Vakuolisation. Bei diesem Vorgange nimmt der Umfang des Nucleolus immer bedeutend zu, wie durch Imbibition mit Flüssigkeit, er wird weniger dicht und mehr homogen, absorbiert weniger gut seine Elektivfarben, und färbt sich z. B. mit saurem Fuchsin nicht mehr glänzend rosaviolett, sondern blafsrosa, etwas zu gelb geneigt, und zuweilen auch gelbrötlich (*Taf. II, Fig. XXV, a*), besonders wenn seine Alteration mit der der anderen Bestandteile des Kernes zusammenfällt, oder ihr folgt.

In so alterierten Kernkörperchen kann man mehrere Vakuolen antreffen, und ich habe ihrer bis acht gezählt. (*Taf. IV, Fig. A.*)

Ganz entgegengesetzt diesem Vakuolisationsprozesse ist ein anderer, dem man im Nucleolus begegnen kann, und der durch das Erscheinen in seinem Innern von dichteren, intensiver gefärbten Körnchen in verschiedener Zahl charakterisiert wird.

Wenn man Zellen mit solchen Nucleolis nach meiner Methode IV färbt, so beobachtet man folgendes. Ein Nucleolus, welcher einer solchen Alteration entgegengeht, erscheint ziemlich grofs, rund und intensiv blaugrau gefärbt, wie auf *Taf. V, Fig. E, a.* In der Folge nimmt er an Gröfse zu und zeigt formlose, verschieden grofse und verschieden angeordnete Körnchen, welche sich intensiv bläulich färben (*Taf. V Fig. A, a*) und oft kann man zugleich mit solchen Körnchen Vakuolen antreffen. (*Taf. V, Fig. B, a.*)

Einkapselung. Diese so alterierten Kernkörperchen zeigen nun eine Eigentümlichkeit des Baues von höchstem Interesse, denn oft erscheinen sie von einer Art Membran mit doppeltem Umrifs umgeben, die mehr oder weniger dick ist und sich auf dieselbe Weise färbt wie die Körnchen.

Wie sich diese Kernmembran bildet, kann ich nicht mit Sicherheit sagen. Nach aller Wahrscheinlichkeit bin ich zu der Annahme geneigt, dafs jener Degenerationsprozefs, welcher die Bildung jener formlosen Körnchen im Innern des Nucleolus veranlafst, auch auf noch auffallendere Weise an der Peripherie desselben zustande kommt; jedenfalls ist die chromatische Reaktion der Membran des Nucleolus und die der Körnchen in seinem Innern ganz ähnlich.

Vielleicht geschieht bei diesem Degenerationsvorgange des Nucleolus,

den ich Einkapselung nennen möchte, dasselbe, was durch ähnliche Prozesse bei dem Kerne und beim Protoplasma zustande kommt; nämlich dafs immer die am stärksten und am frühesten degenerierten Teile der Peripherie angehören, (der Umrifs des Kernes, wie der des Protoplasmas); denn die Verdichtung, welcher an diesen Stellen die verschiedenen Bestandteile des Zellkörpers (Nucleus, Nucleolus, Protoplasma) im erwachsenen Leben entgegengehen, ist eine Bedingung, welche sie besonders zu einer solchen Alteration prädisponiert.

Auf diese Weise alterierte Nucleoli, die ich eingekapselt nenne, sind es, die Ruffer und Plimmer (118) für die endonucleäre Phase des Parasiten erklärt haben, und die Foà (119) niemals angetroffen hat, ohne doch ihre Möglichkeit zu leugnen.

Die bis jetzt beschriebenen könnte man die spezifischen Alterationen des Kerns nennen, insofern sie seine wesentlichen Bestandteile (Hertwig) betreffen und mit keiner der Alterationen des Protoplasmas zusammenhängen, während man die folgenden — die der Kernhülle, des Linins und des Kernsaftes — nicht spezifisch nennen könnte, weil sie eine gewisse Verwandtschaft mit ähnlichen Alterationen der Hülle des Protoplasmas, des Plastins und des Protoplasmasaftes zeigen.

Hyalinose der Kernhülle.

Ich habe oben gesagt, dafs zur Bildung der sogenannten Kernmembran, oder besser jener besonderen Hülle, durch welchen der Kern scharf vom Protoplasma getrennt erscheint, das Protoplasma einerseits und der Kern anderseits beitragen; ersteres verdichtet sich um den Kern in sehr dünnen Schichten, und letzterer verdichtet peripherisch sein Linin (Amphipyrenin von Zacharias). So würde die Grenzlinie zwischen Kern und Protoplasma aus zwei sehr feinen, linearen Zonen bestehen, aus einer äufsern, aus Protoplasma, oder vielmehr Plastin, und einer innern, vom Kern, oder besser vom Linin gebildeten. Dieser letztern kommt der Name der echten Kernhülle zu, während man die andere, um sich zu verständigen, die Protoplasmahülle nennen könnte; und noch besser, um einen schon gebräuchlichen Namen zu erhalten, könnten wir die Kernhülle als echte Membran, und die protoplasmatische Hülle als sekundäre Membran bezeichnen. Diese beiden Zonen nun, die man bei normalen Zellen nicht scharf unterscheiden kann, erscheinen bisweilen sehr deutlich unter teils normalen (Amitosen) teils, und häufiger unter pathologischen Bedingungen (Schrumpfung des Kerns in toto durch Hyalinose), denn dann trennen sie sich voneinander. Als Beispiel des ersten Zustandes mag die Zelle *B* auf *Taf. IV*

gelten, die ich schon bei Gelegenheit der abortiven Amitose erklärt habe, und Beispiele der zweiten sind die *Fig.* 9, 17 etc. auf *Taf. V* und die Zelle *c* der *Fig. XXXII* auf *Taf. VI.*

Dafs die Verbindung zwischen der Lininhülle des Kerns und dem Protoplasma sehr eng ist, scheint mir auch durch die Thatsache bewiesen zu werden, dafs, wenn der Kern sich in sich selbst zusammenzieht, eine oft dünne, bisweilen aber eine sehr dicke kreisförmige Schicht von Protoplasma sich von dem Protoplasmakörper ablöst und dem Kern in seiner Zusammenziehung folgt, gleichsam eine besondere Kapsel um ihn bildend, so dafs zwischen dieser und dem Reste des Protoplasmas ein leerer Raum entsteht. (*Taf. V, Fig.* 10, 11.)

Die häufigste Alteration, welche man an der Peripherie des Kernes antrifft, ist die Hyalinose, infolge deren der Kern als von einer homogenen, intensiv gefärbten Kapsel umgeben erscheint. Die Dicke dieser perinucleären Kapsel ist sehr verschieden, denn bisweilen erreicht sie bedeutende Dicke, bisweilen scheint sie wenig dicker, als im Normalzustande. Im ersten Falle kann man mit Sicherheit sagen, dafs sie zum gröfsten Teile aus der sekundären Membran, und nur zum kleinsten Teil aus echter Kernmembran besteht, sodafs hier mehr von Hyalinose des Protoplasmas, als der Kernhülle die Rede wäre.

Aber auch die echte Kernmembran kann durch diesen Prozefs eine gewisse Dicke erreichen, wie man bei *a* und *b*, *Fig. XXIV, Taf. II* und an den *Fig. C* und *D, Taf. V* sehen kann. Es ist zu bemerken, dafs durch diesen besonderen Prozefs die chromatische Reaktion der echten Membran sich ändert; nach Methode III färbt sie sich ziegelrot statt rosa, und nach Methode IV lebhaft rot, statt graugrün.

Eine der soeben beschriebenen Alteration ganz entgegengesetzte, ist die, welche man Amphipyreninlysis nennen könnte.

Durch diesen Vorgang wird die Kernhülle, die Membrana vera, zuerst äufserst dünn, färbt sich nur schwach und verschwindet dann ganz; daher die eigenen Bestandteile des Nucleus, meist in Rhexis begriffen, von keiner Schranke mehr eingeschlossen werden und sich frei in dem protoplasmatischen Raume verbreiten. (*Taf. V, Fig. VII.*)

Nucleoplasmolysis filaris.

Von grofsem Interesse ist das besondere Aussehen, welches das Linin im Kernraum unter gewissen Umständen annehmen kann, bei jenem Vorgange, den ich Nucleoplasmolysis filaris nenne, und der mit dem im Protoplasma vorkommenden vergleichbar ist, den ich als Plasmolysis filaris bezeichnet habe. Denn jene Anordnung

zu radial von der Peripherie nach der Mitte verlaufenden Filamenten, welche wir das Linin bisweilen im ersten Stadium der Mitose haben annehmen sehen (*Taf. I, Fig. XVI*) zeigt sich oft und noch deutlicher in ruhenden Kernen, die einer besonderen Alteration ihrer verschiedenen Bestandteile anheim gefallen sind.

Diese besonderen Alterationen der verschiedenen Teile des Kerns, welche nötig sind, damit das Linin jenes eigentümliche Aussehen annehmen könne, sind nach meiner Meinung die folgenden:

1. Die Hyalinose der Hülle, oder der echten Kernmembran.
2. Die Ansammlung des Nucleins und Paranucleins in der Mitte des Kernraumes.
3. Die Rarefaktion oder das Verschwinden des Kernsaftes zwischen den Lininfilamenten.

Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, wird das Linin, welches einerseits durch den Prozefs der Hyalinose der Kernhülle mit dieser feste Verbindungen eingegangen ist, andererseits mit den anderen Bestandteilen des Kerns fest verbunden ist, durch die zentripetale Zusammenziehung des Nucleins und Paranucleins in dünne Fäden ausgezogen, welche sich einerseits an der echten Kernmembran, anderseits an dem zentralen Blocke von Nuclein und Paranuclein anheften und durch das Verschwinden des Kernsaftes sehr deutlich werden.

Um diesen eigentümlichen Prozefs zur Erscheinung zu bringen, ist sicher das Hämatoxylin ein gutes Mittel, daher gelingt es sehr gut, sowohl mit der Mischung von Foà, aus Hämatoxylin und Safranin, als mit den meinigen, aus dem sauren Hämatoxylin von Ehrlich und Lichtgrün oder saurem Fuchsin bestehend. Aber noch besser ist meine Methode IV (Mischung von saurem Fuchsin und Pikronigrosin) indem sie an diesen Kernen einige sehr interessante, feine Eigentümlichkeiten des Baues deutlich macht.

Wenn nämlich ein so alterierter Kern nach meiner Methode IV gefärbt wird, so stellt er sich so dar (*Taf. V, Fig. XII*, etc.): in der Mitte ein Haufen (*b*) von Nucleintröpfchen (Nucleinorhexis) auf dem Wege zur Degeneration, die aber noch ein wenig von ihrer grünen Farbe erhalten haben (welche an die des in Karyokinese befindlichen Nucleins erinnert); an der Peripherie die Kernhülle (*a*) in Hyalinose; und vom Umfang nach der Mitte verlaufend radiale Lininfilamente, in gleichen Entfernungen voneinander befindlich und an der Peripherie dicker, als am Zentrum.

Wie man leicht begreift, werden diese radialen Filamente mehr oder weniger lang sein, je nach der Weite des Raums zwischen der Kernhülle und dem zentralen Blocke, oder mit anderen Worten: die Länge der Lininfilamente verhält sich umgekehrt, wie die Gröfse des zentralen Blockes. So sind sie kurz auf *Taf. V, Fig. VII* und *VIII*, wo die zentralen Blöcke sehr voluminös sind, und auch wegen einer beträchtlichen Menge degenerierten, graublau gefärbten Nucleins und wegen einer Zone von hyalinem Nucleoplasma, welche dieses Nuclein umgiebt. Dagegen sind sie sehr lang in den *Fig. XII* und *XIII* auf *Taf. VI*, wo der Zentralblock klein ist.

Ferner ist zu bemerken, dafs, wenn ein so alterierter Kern durch passive Durchtränkung mit Flüssigkeit (Sekret der gesunden Zellen?) bedeutend anschwillt, diese Lininfilamente immer dünner werden, zerfliefsen und sich in der Flüssigkeit auflösen, mit der der Kern durchtränkt ist. Dann bleiben von ihnen nur Spuren übrig, in Gestalt von kurzen, dünnen, auf der Innenseite der echten Kernmembran eingepflanzten Stacheln. Man betrachte *Fig. VII* auf *Taf. VI*, worin sich aufser den Blöcken von degenerierter Kernsubstanz, welche vielleicht durch die den Kern durchtränkende Flüssigkeit auf die Seite gedrängt sind, noch ein kleiner Block (*a*) von noch normalem Nuclein befindet. Aufserdem, können die wesentlichen Bestandteile des Kerns sich in zwei getrennte Haufen im Nuclearraume sammeln, und nun sieht man einige von den Lininfilamenten von der Kernhülle zu jedem von ihnen hinlaufen, und andere von einem Haufen zum anderen. (*Taf. V, Fig. X.*)

Wenn nun diese so degenerierten Kerne nicht mit Hämatoxylin und Lichtgrün, sondern mit der Mischung von saurem Fuchsin und Pikronigrosin gefärbt werden, dann erscheinen sie gefärbt, wie einige in *Fig. XXXII* und zwei in *Fig. XXXI* auf *Taf. VI*. Nämlich die Lininhülle färbt sich, je nach dem gröfseren oder geringeren Grade der Degeneration, grünlich blau, dunkelblau und dunkelrot; die Lininfilamente bläulich grün; die Nucleinblöcke lebhaft rot, ziegelrot, braunrot, selbst bis zum Schwärzlichen, und das hyaline Nucleoplasma grünlich blau und schwärzlich blau. In diesen Figuren ist der Prozefs schon weit vorgeschritten, aber in den *Figuren D* und *C* auf *Taf. V* ist er in seinem Beginn dargestellt. In der ersten Zelle ist der Prozefs in seinem Anfang festgehalten, denn man sieht da Nucleino- und Paranucleinorhexis und Hyalinose der Kernhülle, aber kaum eine Andeutung der Anordnung des Linins in radialen Filamenten, während man in der zweiten

in der Mitte des Kernes den Nucleolus (*a*) sieht, in eine Kapsel (*b*) eingeschlossen, wo ferner eine stark hyalosierte Kernhülle, und die Lininfilamente etwas deutlicher erscheinen. Der Übergang von diesen Anfangsformen zu den in *Fig. XXXI* und *XXXII* auf *Taf. V* dargestellten ist durchaus leicht zu verstehen, daher halte ich es nicht für nötig, mich weiter darüber auszulassen.

Dies ist nun, nach meiner Ansicht, der Ursprung der rosettenförmigen Parasiten; welche Foà zuerst beim Krebs genau beschrieben hat, indem er sie vorzüglich durch seine Mischung von Hämatoxylin mit Safranin deutlich machte.

Ich habe oben gesagt, dafs die hyaline Degeneration ausschliefslich die Kernhülle betreffen kann, während sie die anderen Bestandteile des Kerns verschont. Ich mufs hier bemerken, dafs dies sehr selten geschieht, denn gewöhnlich werden von dem Prozesse alle die Kernbestandteile betroffen, welche Hertwig als sekundär bezeichnet. Darum nenne ich diesen Vorgang Hyalinose des Nucleoplasmas. Hyalinose des Nucleoplasmas.

Der Anfang dieser Degeneration wird vorzüglich durch das Verschwinden des Lininnetzes und durch die Zunahme der Dichtheit des Kernsaftes angezeigt, welcher in den normalen Kernen überhaupt nicht gefärbt erscheint, in den mit Hyalinose des Nucleoplasmas behafteten eine leichte Rosafarbe annimmt, wenn man sich meiner Methode III b bedient hat, und graulich grün wird, wenn man nach Methode IV verfuhr. In diesem ersten Stadium zeigt auch das Nuclein seine netzförmige Bildung nicht mehr, denn seine Filamente sind verschwunden und die Knotenpunkte dicker und rundlicher geworden (*Taf. VI, Fig. XXXI, d* und *f*), oder es sammelt sich ganz in mehr oder weniger regelmäfsigen, charakteristischen Formen an. (*Taf. V, Fig. I.*) Der Nucleolus zerfällt dann in sehr kleine, runde Tröpfchen von verschiedener Gröfse, welche intensiver gefärbt und dichter erscheinen, als das hyaline Nucleoplasma, oder er verfällt ebenfalls in toto einer Degeneration, welche in Allem der der anderen Bestandteile des Kernes ähnlich ist.

In diesem ersten Stadium der Hyalinose des Nucleoplasmas ist besonders zweierlei zu bemerken: Erstens, dafs der Kern bei diesem Prozesse eine sehr regelmäfsige, runde oder ovale Form anzunehmen strebt, während er noch an Gröfse zuzunehmen scheint (*Taf. VI, Fig. XXXI, d, e, f*), und zweitens, dafs die Intensität des Prozesses nicht im ganzen Körper des Kernes gleich ist; denn in der Mitte und an der Peripherie

erscheint er viel deutlicher als in der mittleren Zone des Kerns. (*Taf. VI, Fig. XXXI, f* und *Fig. XXXII, b.*) Bisweilen findet man übrigens nur in der Mitte einen mehr oder weniger grofsen, rundlichen Block, der stark degeneriert ist, während in dem ganzen Reste des Kerns die Hyalinose kaum angedeutet ist. (*Taf. VI, Fig. XXXI, d.*) Ich glaube mich nicht weit von der Wahrheit zu entfernen, wenn ich zu behaupten wage, dafs jener hyaline Block das Kernkörperchen darstellt, oder wenigstens, dafs das degenerierende Kernkörperchen gröfstenteils zu seiner Bildung beiträgt, in welchem letzteren Falle es gleichsam zum Mittelpunkt der fortschreitenden hyalinen Degeneration des Nucleoplasmas werden würde.

In dem Mafse, als die Hyalinose deutlicher wird, vergröfsert sich jener zentrale, hyaline Block immer mehr, und wenn der Prozefs zugleich auch in der peripherischen Zone zunimmt, so gelangt man zuletzt dahin, dafs der ganze Kern sich darstellt als ein homogener, kompakter, dichter, mit Methode III b intensiv ziegelrot, mit Methode IV dunkel bläulichgrün gefärbter Haufen, innerhalb dessen durch ihre, je nach der angewendeten Methode, intensiv graue oder dunkel rote Farbe zwei oder mehrere Nucleinblöcke hervortreten, welche wahrscheinlich durch gegenseitige Verschmelzung mehrerer Nucleintröpfchen entstanden sind. (*Taf. V, Fig.* 9, 14, 18, etc. und *Taf. VI, Fig. XXXII, c.*)

Durch diesen speziellen Degenerationsprozefs nehmen die Kerne zuletzt eine besondere Form an und ändern ihr Volumen, denn wie auch die Gestalt der normalen Kerne sein möge, gröblich gerundet, oval etc., so ist ihr Umrifs immer sehr unregelmäfsig, höckerig, winklig, ausgebogt, während die Form der Kerne bei Hyalinose des Nucleoplasmas immer genau rund oder oval, mit glattem, scharfen Umrifs (*Taf. V, Fig.* 1, 2, 8, 9, 12, 18) ist.

Es ist eine konstante, oder wenigstens sehr geringen Ausnahmen unterworfene Erscheinung, dafs infolge von Degenerationen, welcher Art sie auch seien, wenn sie vorzüglich das Nucleoplasma oder den Kern in toto betreffen, dieser immer eine sehr regelmäfsige, runde oder ovale Gestalt mit scharfem, glattem Umrifs annimmt. Nur selten ist es mir bei diesen meinen Untersuchungen begegnet, Kerne mit totaler Hyalinose des Nucleoplasmas anzutreffen, die eine unregelmäfsige Gestalt hatten, wie einer der Kerne *a* in *Fig. XXVIII* auf *Taf. VI.*

Was ferner das Volumen in hyaliner Degeneration begriffener Kerne betrifft, so kann man im Allgemeinen sagen, dafs sie zu Anfang des

Prozesses ein wenig gröfser erscheinen, als die Norm, in der Folge aber immer kleiner werden, als ob sie durch den Prozefs eine zentripetale Verdichtung erführen.

Durch diese gradweise Verkleinerung des Kerns kommen bisweilen kreisförmige, leere Räume zwischen dem Kern und dem Protoplasma zustande; man könnte diesen Vorgang paranucleäre Vakuolisierung nennen. Paranucleäre Vakuolisierung.

Diese paranucleäre Vakuolisierung kann bisweilen sehr auffallende Verhältnisse annehmen, und dann ensteht sie zum kleinsten Teile durch zentripetale Verdichtung des Nucleoplasmas und zum gröfsten Teile durch zentrifugale Verdichtung des Protoplasmas. Diese letztere kann so weit gehen, dafs der ganze Protoplasmakörper auf eine schmale Zone reduziert wird (Taf. V, Fig. 22); bisweilen tritt sogar durch den Tod des Kerns eine echte Protoplasmolysis ein, wobei von dem Protoplasmakörper nichts übrig bleibt, als die innere oder perinucleäre Grenzmembran, und die äufsere, die pericelluläre Hülle (Taf. V, Fig. 17).

Bei Gelegenheit dieser paranucleären Vokuolisierung will ich bemerken, dafs sie von einer anderen Art der Vakuolisierung wohl zu unterscheiden ist, die man perinucleär nennen könnte. Perinucleäre Vakuolisierung.

In der ersteren findet die Vakuolisierung zwischen der echten Kernmembran und der protoplasmatischen oder sekundären Membran statt, wie bei *c, Fig. XXXII, Taf. VI*; während sie bei der zweiten zwischen der echten Kernmembran nnd einem Zentralkörper des Kerns zu Stande kommt, welcher durch zentripetale Verdichtung der verschiedenen, mehr oder weniger alterierter Bestandteile des Kerns gebildet wird, wie auf *Taf. V, Fig. VII*, u. s. w.

Nun wird man leicht begreifen, dafs im ersten Falle, da die Beziehungen zwischen der echten und der sekundären Membran sich auf das Aneinanderliegen beschränken, die Trennung der einen von der anderen scharf und deutlich erfolgt, während im zweiten wegen der innigen Beziehungen zwischen den Bestandteilen der echten Kernmembran und denen des zentralen Blockes, bei der allmählichen Ablösung des letzteren von jener durch zentripetale Verdichtung, jene radialen Lininfilamente entstehen können, die ich oben beschrieben habe.

Der soeben beschriebenen Hyalinose des Nucleoplasmas ähnelt in seinen Hauptzügen ein anderer Prozefs, von dem die Kerne der Krebszellen betroffen werden können; aber während bei jener die Degenera-

tion des Protoplasmas auf die des Kernes folgt, scheint hier die Degeneration des Protoplasmas der des Kernes vorherzugehen.

Ich habe im dritten Kapitel gezeigt, welch einen störenden Einflufs die Hyalinose des Protoplasmas auf den in Mitose befindlichen Kern ausübt; aber nicht weniger störend ist ihr Einflufs auf ruhende Kerne.

Auf *Taf. II, Fig. XXII* ist eine Zelle abgebildet mit ihrem Kern (*c*), einer hyalinen, perinucleären Zone (*a*), einer anderen periprotoplasmatischen (*b*), und einem leeren Raume zwischen diesen beiden. Der Kern ist von der ersten protoplasmatischen Zone durch einen sehr deutlichen Umrifs scharf getrennt, aber da er durch jenen Hyalinring eingeschnürt wird, hat er sein normales Aussehen nicht bewahrt: Das Nucleinnetz ist wenig entwickelt, das Paranuclein ist in runde Tröpfchen zerfallen, und das ganze Nucleoplasma erscheint homogen und gleichförmig blafsrosa gefärbt.

In *Fig. XXI* sieht man den Prozefs noch weiter fortgeschritten. Die perinucleäre, hyaline Zone (*b*) ist dicker, mehr verdichtet, und die peripherische (*a*) und der leere Raum zwischen beiden Zonen ist noch schmaler. Der Kern (*c*) zeigt jenen sehr scharfen Umrifs nicht mehr, der ihn deutlich von dem ihn umgebenden Protoplasma unterscheidet, ja an einem grofsen Stück fehlt derselbe ganz und man geht unmerklich vom Kerne in das Protoplasma über. Einige von den Bestandteilen des Kerns, das Linin, das Paranuclein und der Kernsaft sind in eine homogene Masse verschmolzen, welche kaum etwas weniger intensiv gefärbt ist, als der protoplasmatische Reif; und das Nuclein ist ganz in formlose Körnchen zerfallen. Oft aber findet man es in Rhexis begriffen, in hügeligen Tröpfchen, welche sehr intensiv gefärbt und stark lichtbrechend sind.

Noch ein Schritt weiter in diesem Degenerationsprozesse, und es verschwindet jede Grenze zwischen dem Kern und der hyalinen Zone des Protoplasmas, und alle Kernbestandteile vermischen sich so innig mit denen des Protoplasmas, dafs es nicht mehr möglich ist, etwas von Linin, Paranuclein und Kernsaft in dieser Masse von homogenen oder fein körnigen Substanzen zu unterscheiden, und nur das Nuclein bleibt noch übrig als Überbleibsel des zerstörten Kernes; aber auch dieses ist tief alteriert und ganz in grofse, formlose Haufen angesammelt, die durch Verschmelzung der Nucleintröpfchen miteinander entstanden sind.

Dann stellen sich alle so degenerierten Zellen, wenn sie nach meiner Methode IIIb gefärbt sind, wie die auf *Taf. II, Fig. XV* abgebildeten dar: ein grofser, rundlicher, zentraler Block (*b*), intensiv dunkelrot ge-

färbt, innerhalb formloser Haufen (*c*), von grün gefärbtem Nuclein, welche von einer leeren, äuſserlich durch ein Häutchen (*a*) von stark hyalinisiertem Protoplasma begrenzten Raume umgeben sind.

Diese durch Verbindung der Hyalinose des Nucleoplasmas mit der des Protoplasmas entstandenen Körper sind geneigt, ebenso wie die aus der Hyalinose des Nucleoplasmas allein hervorgegangenen, nach dem oben angeführten Gesetze eine sehr regelmäſsig runde Figur zu bilden; aber ihr Umriſs kann nicht sehr scharf und genau sein, weil sie ursprünglich nicht von einer besonderen, eignen Hülle begrenzt wurden.

Es ist anzunehmen, daſs so degenerierte Körper schnell ihren Umfang bedeutend zu vermehren streben, wahrscheinlich durch passive Durchtränkung mit Flüssigkeit, welche von den gesunden Zellen abgesondert wird, denn die sie umgebenden Zellen erscheinen stark zusammengedrückt und tief alteriert.

Die erste und auch häufigste Folge dieser Kompression ist die Erscheinung, welche ich Zellenverschmelzung nenne; zwei Beispiele davon sieht man auf *Taf. II, Fig. XV* und *XXI.* In der ersten, wo der Druck sehr gering ist, sind nur zwei Zellen verschmolzen, und ihr Protoplasma nicht so körnig; dagegen in der zweiten, wo der Druck ziemlich bedeutend war, sind fünf Zellen verschmolzen, nach den fünf Kernen (*e*) zu urteilen, welche man im Kreise um die degenerierte Zelle herum liegen sieht, so daſs sie gleichsam einen Kranz um sie bilden. Ihr Protoplasma (*d*) erscheint homogen und nicht mehr körnig.

Wenn eine so degenerierte Zelle noch weiter allmählich an Umfang zunimmt, so werden diese aus der Zellenverschmelzung entstandenen Zellplatten, wie ich sie nennen möchte, in Masse gradweis zusammengedrückt und ihr Protoplasma verfällt nach und nach der hyalinen Degeneration. Diese Degeneration wird in ihnen in zentrifugaler Richtung fortschreiten, und zwar von dem mit der schon degenerierten Zelle in Berührung befindlichen Rande gradweis nach dem entgegengesetzten weiter gehen, wie bei *a* in *Fig. XXI* auf *Taf. II,* wo noch zu bemerken ist, daſs man schon die hyaline Membran der zuerst degenerierten Zelle von dem in Degeneration begriffenen Protoplasma der sie umgebenden Zellplatte nicht mehr unterscheiden kann.

Wenn dann zuletzt das ganze Protoplasma der verschmolzenen Zellen degeneriert sein wird, dann wird der rundliche Körper wie von einer oft konzentrisch gestreiften Kapsel umgeben erscheinen, innerhalb deren

man bisweilen auch noch die Reste eines Kernes antreffen kann (*Taf. II, Fig. XX*).

Auf diese Weise degenerierte Zellen sind es, welche Wickham (120) bei der Pagetschen Krankheit, die sich am Skrotum entwickelt hatte, Vincent (121) in Pflaster-Epitheliomen, und Kurloff (122) in einem Krebs des Handrückens angetroffen und als spezielle Krebsparasiten beschrieben haben.

Pseudoadipöse und kystische Degeneration des Kerns.

Eine andere interessante Alteration, die man in den Kernen beobachtet, und die ich in Fällen von Krebs und Cirrhose der Leber besonders in Leberzellen habe genau studieren können, ist die, welche man pseudoadipöse Degeneration des Nucleoplasmas nennen könnte, wenn man besonders ihre Anfangsphase beachtete, und kystische Degeneration des Kerns, wenn man vorzüglich die Endphase berücksichtigte.

Auch Lewine (123) und vor ihm Podwyssotzky haben bei verschiedenen Leberkrankheiten (Cirrhose, Krebs, Adenom) Läsionen des Kerns der Leberzellen festgestellt, welche in allem denen ähnlich sind, die ich hier beschreiben werde, haben sie aber für parasitischen Ursprungs erklärt (hydropisie parasitaire du noyau cellulaire).

Die Art, wie diese besondere Alteration des Zellkerns zu Stande kommt, ist in grofsen Zügen in den in *Fig. VI, VII, VIII, IX, X, XI* und *XII* der *Taf. VIII* abgebildeten Zellen dargestellt; sie stammen aus Stücken von Krebs und Cirrhose der Leber, die in meiner speziellen Mischung gehärtet und mit Phenylsafranin und Lichtgrün gefärbt worden waren.

Am Beginn dieses Degenerationsprozesses findet man an einer mehr oder weniger zentralen Stelle des Kernraums ein kleines, deutlich rundliches, homogenes, stark lichtbrechendes Körperchen, das sich von der eigenen Substanz des Kerns durch die besondere Färbung unterscheidet, die es durch obige Färbungsmethode annimmt, und von dem nicht degenerierten Nucleoplasma durch eine besondere Hülle getrennt wird, die sich rot färbt und ihm von dem kreisförmig verdichteten Nucleoplasma geliefert wird.

Die regelmäfsig rundliche Gestalt, die Homogeneität der Substanz, aus der sie gebildet sind, deren starke Lichtbrechung und noch mehr die braune Farbe, welche sie in nicht gefärbten Präparaten zeigen, beweisen deutlich, dafs diese Körperchen nichts anderes sind als die

Produkte einer speziellen Degeneration des Nucleoplasmas, welche eine echte adipöse Degeneration vortäuscht.

Oft fällt diese pseudoadipöse Degeneration des Nucleoplasmas mit einer echten Fettdegeneration des Zellprotoplasmas zusammen; daher frage ich mich, ob die gänzlich mangelnde Reaktion dieser degenerierten Körper des Nucleoplasmas gegen Hyperosmiumsäure nicht mehr von der Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung des Kerns, als von der Verschiedenheit der Degeneration selbst herrührt.

Diese spezielle Degeneration des Nucleoplasmas schreitet ziemlich schnell vorwärts. Das pseudoadipöse Körperchen vergröfsert sich nach und nach so sehr, dafs es fast den ganzen Kernraum ausfüllt. Zu Anfang wird die Substanz, aus der es besteht, immer dichter (*Taf. VIII, Fig. VII, VIII*), denn sie erscheint mehr opak, fein körnig, mehr gegen die Mitte, als an der Peripherie, und färbt sich intensiver; aber nach und nach wird sie dünner, mehr homogen und nimmt eine blasse Bleifarbe an.

Mit der Zunahme des Volumens und der Dichtheit des intranucleären Körperchens fallen Veränderungen in der Dicke und Färbbarkeit jener besonderen Hülle zusammen, welche aus verdichtetem Nucleoplasma gebildet ist. Diese wird nach und nach dicker und verliert allmählich die Fähigkeit, sich rot zu färben, wie das gesunde Nucleoplasma, und färbt sich zuletzt dunkelblau, wie zu Anfang die eigene Substanz des degenerierten Körperchens.

Es scheint, dafs bei Beginn dieser Degeneration des Nucleoplasmas die wesentlichen Bestandteile des Kerns nicht stark geschädigt werden; sie werden gegen die Peripherie des Kerns zurückgedrängt (*Taf. VIII, Fig. VII, VIII* und *IX*), verlieren aber weder ihre Gestalt noch ihre Aufnahmefähigkeit für die Kernfarben. Aber beim Fortschritt der Degeneration des Nucleoplasmas erscheinen sie allmählich weniger deutlich und verschwinden zuletzt ganz, wenn der ganze Kernraum von jenem degenerierten, enorm vergröfserten Körperchen ausgefüllt ist.

Dann erscheint der ganze Kern wie in eine grofse, stark geschwollene Blase verwandelt, mit sehr dicker Hülle und homogenem, hyalinem, sehr dünnem Inhalt: eine echte Kyste.

Ich kann nicht mit Sicherheit behaupten, aber es scheint mir, dafs zur Bildung dieser dicken Membran der Blase zum grofsen Teil auch die sogenannte Kernmembran beiträgt, denn in den äufsersten Graden dieser Degeneration ist keine Spur von ihr mehr zu sehen.

In der Folge aber, wenn oder weil die Flüssigkeit zum Teil wieder resorbiert wird, oder weil sie sich mehr verdichtet, nimmt die Schwellung ab und die Blase wird schlaff, und nun sieht man an ihrer Peripherie deutlich zwei Membranen (*Taf. VIII, Fig. V*), eine äufsere, dickere, welche nicht an der Schrumpfung der Kyste teilnimmt, sondern am Protoplasmakörper fest angeheftet bleibt, und eine innere, dünne, welche sich von der ersten ablöst und der Einschrumpfung folgt. Daher erscheint die erste genau kreisförmig, die zweite zeigt Einbiegungen.

Nach dem, was ich gesagt habe, bin ich geneigt zu glauben, dafs die erste dieser Membranen von dem verdickten Protoplasma gebildet wird, welches an dieser Stelle kreisförmig durch den langsamen, gradweisen Druck des durch die Degeneration stark vergröfserten Kernes zusammengeprefst wird, und die zweite zum Teil aus der sogenannten Kernmembran und zum Teil aus degeneriertem Nucleoplasma besteht. So würde die erste, nach dem oben gesagten, der sekundären Membran, die zweite der echten Kernmembran entsprechen. Ich will jedoch nicht die Möglichkeit durchaus ausschliefsen, dafs die erste die Membrana propria des Kerns, und die zweite die Membrana propria der degenerierten Substanz darstellen könne; ich sage nur, dafs mir die erste Ansicht richtiger scheint als die zweite.

Nach der Wiederaufsaugung eines Teils der in der Blase enthaltenen Flüssigkeit und der darauf folgenden Verdichtung der Substanz, aus der sie besteht, entstehen bisweilen in dieser — ich möchte sagen Kernkyste — seltsame Figuren, rund oder oval, mit Vakuolen bestreut und von einer besonderen Membran eingeschlossen — echte, sekundäre Kysten (*Taf. VIII, Fig. V*).

Nicht immer findet man innerhalb des Kerns nur eine von diesen Bläschen, denn man kann ihrer, wenn auch selten, zwei und mehr antreffen (*Taf. VIII, Fig. X*). Aber, ebenso wie die Fetttröpfchen, sind sie immer geneigt, zusammenzufliefsen und ein einziges, grofses Bläschen zu bilden, und bisweilen können aus solchen Verschmelzungen sehr regelmäfsige Figuren entstehen, wie die, welche auf *Taf. VIII, Fig. XI* abgebildet ist.

Es ist nicht anzunehmen, dafs diese spezielle Degeneration nur den Kern betrifft; man kann sie gleichzeitig auch im Protoplasma beobachten, ja ich könnte nicht sagen, ob sie zuerst in dem Einen, oder in dem Anderen auftritt; denn man findet Zellen mit gesundem Protoplasma, während der Kern dieser Degeneration verfallen ist, und im Gegenteil

Zellen mit so degeneriertem Protoplasma, während der Kern vollkommen gesund ist.

Ich mufs bemerken, dafs in den Fällen von Krebs und Cirrhose der Leber die hier beschriebene Degeneration des Kernes selten in den Zellen der Krebsknötchen anzutreffen ist; aber man findet sie sehr häufig in solchen Zellen, die vom Tumor mehr oder weniger entfernt liegen, und in diesen beobachtet man sie nicht blofs, wenn die Leber ein Karzinom enthält, sondern auch wenn Cirrhose oder syphilitsche Gummata vorhanden sind. *Fig. V* auf *Taf. VIII* stammt von einer syphilitischen Leber; die *Fig. VI, VII, VIII, X, XI, XII* stellen von den vorhandenen Krebsknötchen entfernte Leberzellen dar und *Fig. IX* zeigt eine Zelle eines dieser Krebsknötchen.

Nekrose des Kerns.

Von diesen Kernen mit kystischer Degeneration mufs man jedoch andere alterierte Kerne, wie die mit *a* und *b* in *Fig. XXXIV, Taf. I* und mit *b* und andere in *Fig. XIV, Taf. II* bezeichneten unterscheiden, welche ihnen im Aussehen ungefähr ähnlich sind, aber eine ganz verschiedene Entstehungsweise haben. Denn diese stellen die letzte — ich möchte sagen, die nekrotische Phase jener im Paragraphen über Nucleoplasmolysis filaris beschriebenen Kerne dar, welche durch Hyalinose des Kernumrisses, Fragmentation des Nucleins und Paranucleins und Anordnung des Linins zu radialen Filamenten charakterisiert werden. In diesen Kernen nun verschwindet das Nuclein zuletzt ganz, das Paranuclein verschwindet entweder ebenfalls, oder sammelt sich zu amorphen Körnchen, die Lininfilamente werden auf das geringste Mafs zurückgebracht, und nur der Kernumrifs wird dicker und dichter, sodafs zuletzt der ganze Kern das Aussehen eines runden Körpers mit dicker Membran und sehr dünnem, mit formlosen Körperchen bestreutem Inhalt annimmt.

Krebskörper, oder krebsige Amyloidkörper.

So bin ich denn bei jenen höchst seltsamen und schwer zu deutenden Produktionen angelangt, die man besonders in Drüsenkrebsen antrifft, und die Ruffer und Walker (124) zuerst genau abgebildet und beschrieben haben. Sie haben sie für die Protozoen des Krebses erklärt und man kennt sie unter dem Namen „Krebskörper“.

Diese eigentümlichen Körper haben einen sehr regelmäfsigen, verwickelten und oft auch in Bezug auf gewisse feine Einzelnheiten wechselnden Bau. Aber immer sind sie von deutlich rundlicher Gestalt, und wenn sie in meiner Mischung fixiert und nach Methode IV gefärbt worden sind, erscheinen sie wesentlich als aus homogener, hyaliner Substanz

bestehend, graugrün gefärbt, mit runden Granulationen bestreut, welche dunkelrot, bisweilen auch gelblich gefärbt sind und durch ein ziemlich dickes Häutchen begrenzt werden; ihre Umrisse sind nicht scharf und lebhaft rot gefärbt (*Taf. VI, Fig. XX, XXI, XXII, XXIII,* etc.).

Bisweilen bilden alle Granulationen einen einzigen, zentralen Haufen (*Fig. XXI, XXII*), aber oft findet man auch in deren Umgebung, in sehr regelmäfsigen, konzentrischen Kreisen angeordnet, andere, kleinere Granulationen, einander sehr nahe liegend und mit einander durch eine feine Schicht jener homogenen, hyalinen Substanz verbunden, aus welcher der Krebskörper im wesentlichen gebildet ist, und die an dieser Stelle mehr verdichtet erscheint (*Taf. VI, Fig. XX*).

Die homogene, hyaline Substanz zeigt sich oft konzentrisch gestreift (*Taf. VI, Fig. XXXII, e*), und oft verlaufen auch von dem zentralen Haufen zu dem ersten konzentrischen Streifen, von diesem zum zweiten, und von dem zweiten zur äufseren Grenzemembran sehr feine radiale Fäden (*Taf. VI, XXI*). In diesem letzteren Falle erscheinen die Krebskörper an Bau und Farbenreaktion in allem den Amyloidkörpern des Rückenmarks ähnlich (*Taf. VI, Fig. XXXV*), wenn beide nach denselben von meinen Fixations- und Färbungsmethoden behandelt worden sind.

In den meisten Fällen erfüllen diese Körper den ganzen Zellraum, sodafs von dem Protoplasma keine Spur übrig bleibt, nur selten nehmen sie nur den gröfsten Teil desselben ein, und in ihrem Umkreis erscheint noch eine mehr oder weniger dünne, aber ziemlich gut erhaltene Schicht des Protoplasmas.

Wenn sie in Alkohol oder Sublimat fixiert und mit Methylviolett oder Safranin gefärbt worden sind, zeigen sie eine Farbenreaktion, die sich der der Amyloidsubstanz nähert (*Taf. VII, Fig. XVII* und *XVIII*), daher der von mir ihnen beigelegte Name: Amyloide Krebskörper.

Dies ist das so zierliche Aussehen, dies sind die eigentümlichen Reaktionen der Krebskörper von Ruffer und Walker, wenn sie gut fixiert und gefärbt worden sind; aber wie ist ihre Entstehung?

Sind sie ausschliefslich von dem Kerne gebildet, welcher durch besondere Vorgänge so degeneriert und vergröfsert ist, dafs er allein den ganzen Zellraum einnimmt, während der Protoplasmakörper nach und nach durch Protoplasmolysis verschwunden ist?

Oder sind sie aus Kern und Protoplasma gebildet, welche beide von demselben Degenerationsprozesse (Hyalinose) ergriffen und zu einem einzigen Körper verschmolzen sind, während die wesentlichen Stoffe des

Kerns, nach Durchbrechung der Grenze, welche sie im Kernraume eingeschlossen hielt, sich frei in den ganzen Zellraum ergossen und zum Teil den zentralen Haufen, zum Teil jene Art von ringförmigen Rosenkränzen gebildet haben?

Oder auch, wenn die Teilnahme des Protoplasmas an der Bildung der Krebskörper richtig ist, stellen jene Granulationen der Rosenkränze nicht die Nuclein- und Paranuclein-Granulationen, sondern nur die Mikrosomen von Altmann dar? Oder können sie nicht auch aus einer weiteren, begrenzten (Colloid) Metamorphose der hyalinen Substanz selbst, und gerade aus jenen konzentrischen Zonen derselben entstanden sein?

Oder entstehen diese Krebskörper nicht durch spezielle Alteration des Kerns und des Protoplasmas, sondern aus einer weiteren Metamorphose einer besonderen, vielleicht von der Krebszelle abgesonderten Substanz, wie ich im vierten Kapitel gesagt habe?

Dies sind die verschiedenen Fragen, die ich mir zur Erklärung der Entstehung der Krebskörper vorgelegt habe, und die ich — ich gestehe es freimütig — wenigstens in diesem Augenblicke nicht mit Sicherheit zu beantworten vermag. Aber ich beabsichtige, die Entstehung der Amyloidkörper des Rückenmarks zu studieren, welche diesen Krebskörpern so ähnlich sind, und hoffe, in einer anderen Arbeit auf diese Fragen eine bestimmtere Antwort geben zu können, als es mir jetzt möglich ist.

Trotzdem meine ich, bei dem gegenwärtigen Zustande meiner Kenntnisse, dafs die Krebskörper folgende Entstehung haben können.

Der Degenerationsprozefs beginnt im Kerne mit der Fragmentierung des Nucleins immer, bisweilen auch des Paranucleins, zu rundlichen Körnchen, welche sich in der Mitte des Kernraums zu mehr oder weniger formlosen Häufchen zu verbinden streben (*Taf. VI, Fig. XXII*). In der Folge, nachdem auch Degeneration des Nucleoplasmas eingetreten ist, können sie rundliche, mehr oder weniger regelmäfsige Blöcke bilden, welche in der Mitte des Kerns liegen, da wo sich im gesunden Kerne gewöhnlich das Kernkörperchen befindet (*Taf. VI, Fig. XVI, XVII*).

Zu gleicher Zeit ist das Nucleoplasma der Degeneration (Hyalinose) verfallen, und diese ist zuerst im Zentrum des Kerns, gerade in der Mitte der Degenerationen aufgetreten und schreitet dann langsam und stückweis von der Mitte nach der Peripherie weiter. Diese aufeinander folgenden Stücke des Degenerationsprozesses werden durch ebensoviele auf einander folgende, kreisförmige Verdichtungen der degenerierten Sub-

stanz, ebensoviele konzentrische Streifen, dargestellt werden (*Taf. VI, Fig. XV, a* und *b*, und *Fig. XXXII, e*), von denen der dem zentralen Blocke nächste auch am stärksten verdickt ist.

So fortschreitend ergreift diese Degeneration, von einem kleinen, zentralen Blocke ausgehend, mit auf einander folgenden Wellen die ganze Zelle; und ich kann nicht mit Sicherheit angeben, ob zur Bildung dieses grofsen degenerierten Körpers nur der Kern durch starke Ausdehnung beiträgt, oder ob auf die Degeneration des Nucleoplasmas nach Verschwinden des Kernumrisses, wie durch Ansteckung, eine gleiche Degeneration des Protoplasmas folgt.

Es ist gewifs, dafs im Krebskörper auf die hyaline die Colloiddegeneration folgt, und diese ergreift natürlicherweise die zuerst degenerierten Stellen, an denen man stärkere Verdichtung antrifft. So entstehen längs jenen konzentrischen Streifen (*Taf. VI, Fig. XX*) jene kleinen, runden, kranzförmig verbundenen Körnchen, zwischen denen man noch den hyalinen, konzentrischen Streifen beobachten kann, der sie mit einander verbindet.

Wenn ich meine Ansicht über die Entstehung der Krebskörper ganz ausdrücken soll, so mufs ich sagen, dafs ich sie derjenigen der Colloidkörper der Schilddrüse für ähnlich halte.

Ich weifs nicht, ob meine Meinung geteilt werden wird, aber wie deutlich aus meinen Präparaten hervorgeht (einem derselben ist die *Fig. XXXIII, Taf. VI* entnommen) ist die Entstehung der Colloidkörper, nach meiner Ansicht, folgende.

Ein mehr oder weniger alterierter Kern der Zellen der Acini der Schilddrüse fällt in das Lumen dieser Acini, mitten in das von den mehr oder weniger veränderten Zellen abgesonderte Material. Sogleich sammelt und verdichtet sich um diesen Kern eine gewisse Menge dieses Sekrets, und während in dessen Mitte der Kern langsam verschwindet, sammelt sich um jenen ersten Block von Substanz immer neue Substanz. So wächst dieser Colloidkörper übermäfsig in konzentrischen Schichten durch fortdauernde Anlagerung neuen Materials, während von der Mitte nach der Peripherie weitere Metamorphosen der sie bildenden Substanzen, sowie des Kerns, vor sich gehen, welcher die erste Ursache dieser pathologischen Bildung war, und von dem keine Spur mehr zu sehen ist.

Könnte es sich nicht ebenso auch mit den Amyloidkörpern des Rückenmarks und noch mehr mit den Krebskörpern verhalten, nur dafs bei diesen letzteren das Material zur Bildung der konzentrischen Schichten

um den zentralen Block, welcher aus der wesentlichen Substanz des Kerns besteht, von der Zelle selbst durch Umbildung ihres Nucleoplasmas und Protoplasmas geliefert würde, und vielleicht noch besser durch Umbildung von diesen und dem schon sezernierten Materiale der Zelle selbst?

Auf jeden Fall, auch wenn das hier Angegebene nicht den wahren Ursprung der Krebskörper erklärte, und es auch nicht gelänge, in der Folge eine unbestreitbare Erklärung zu finden, sollte man nur deshalb die Krebskörper für Protozoen erklären?

Auch die Entstehung der Amyloidkörper des Rückenmarks, die den Krebskörpern so ähnlich sind, kennen wir nicht; und wer träumt nur davon, sie für Coccidien, oder gar für Blastomyceten zu erklären?

Dies sind die interessantesten Alterationen, die es mir gelungen ist, durch meine speziellen Methoden an den Kernen der Krebszelle deutlich zu machen, und die ich ein wenig ausführlich beschreiben wollte. Mit den gewöhnlicheren, welche andere Autoren mit den gebräuchlichen Fixierungs- und Färbungsmethoden beobachtet und beschrieben haben, hielt ich es nicht für nötig, mich zu beschäftigen, sowohl weil sie für den Krebs kein gröfseres Interesse darbieten, als für andere pathologische Prozesse, als weil ich über sie nichts Besonderes zu sagen hätte.

Nachdem ich nun ausführlich und der Reihe nach alle speziellen Kernalterationen beschrieben habe, die man in Krebszellen mit einem einzigen Kerne antrifft, wird es nicht schwer fallen, sich über die ähnlichen Alterationen des Kerns zu orientieren, welche in Krebszellen mit zwei oder mehreren Kernen, oder mit sprossendem Kerne vorkommen.

Denn es ist leicht zu begreifen, dafs von zwei Kernen einer Krebszelle der eine degenerieren kann und der andere nicht (*Taf. V, Fig. E*) und dafs man ebenso in Zellen mit mehreren Kernen [sei es durch abortive Amitose (Nucleonidis) oder durch Zellenverschmelzung (Cellulonidis)] einige Kerne mehr oder weniger alteriert und andere vollkommen normal finden kann (*Taf. VII, Fig. XIV*, etc.).

Es ist zu bemerken, dafs es zu Anfang der Verschmelzung zweier Zellen, von denen die eine einen normalen, die andere einen alterierten Kern hat, immer leicht ist, eine scharfe Grenzlinie zwischen beiden Zellen zu sehen (*Taf. V, Fig. V*), welche in der Folge verschwindet, sodafs sich aus den beiden Protoplasmakörpern ein einziger, grofser Körper bildet, obgleich es auch dann noch oft gelingt, an der Gestalt, welche

dieser aus Zellverschmelzung entstandene Protoplasmakörper noch eine Zeitlang behält, die Art seiner Entstehung zu erkennen. Jede von den beiden verschmolzenen Zellen behält nämlich ihre ursprüngliche Gestalt, sodafs die den degenerierten Kern enthaltende wie ein Anhängsel an der mit gesundem Kern erscheint (*Taf. V, Fig. IV, VI, X*).

Man darf auch nicht glauben, dafs die Zellverschmelzung immer in einer horizontalen Form erfolgen müsse, sodafs in der daraus entstandenen Zellplatte der alterierte Kern immer neben dem gesunden läge; dies kann auch in einer senkrechten oder schiefen Ebene geschehen, wo dann der alterierte Kern nicht neben, sondern über oder unter dem gesunden liegt. So geschieht es, dafs aus zwei Zellen, wie die *Taf. VI, Fig. XXVIII* dargestellten, Zellplatten entstehen, wie die auf derselben Tafel, *Fig. XXXV* und *XXXVI* abgebildeten.

Aber es ist nicht unwahrscheinlich, dafs die kleinen, mehr oder weniger degenerierten Körperchen des Kerns, welche man in verschiedener Zahl in den Krebszellen neben einem ganz normalen oder fast normalen Kerne antrifft, auch aus einem anderen Prozesse hervorgehen können, worauf Foà in einer vorläufigen Mitteilung hindeutet, nämlich aus einer Zellenneubildung, herrührend von aus Kernen ausgetretenen chromatischen Körperchen, welche im stande sind zu wachsen und sich zu vermehren, und auf die ich im III. Teile dieser Arbeit zurückkommen werde.

* * *

Ich hoffe, dafs die Resultate meiner Untersuchungen bei dem Leser die Überzeugung hervorgebracht haben werden, dafs alle die verschiedenen Arten von Protozoen des Krebses, welche verschiedene Autoren bis jetzt beschrieben haben, nichts anderes sind, als Produkte spezieller Alterationen bald nur des Protoplasmas, bald nur des Kernes, bald zugleich des Protoplasmas und des Kernes der Krebszelle.

Dafs diese seltsamen Gestalten, die man beim Krebs antrifft, keine Protozoen und besonders keine Coccidien sind, wird auch dadurch bewiesen, dafs sie nicht die Charaktere von Protozoen zeigen; dafs sie dagegen von speciellen Alterationen der Zellen herrühren, wird durch die Thatsache bewiesen, dafs man sie auch bei anderen pathogenen Prozessen findet, bei denen Niemand noch Coccidien oder Blastomyzeten vermutet hat.

Dafs die angeblichen Coccidien des Krebses keinen von den Charakteren echter Coccidien besitzen, hat schon Fabre-Domergue (126)

nachgewiesen, daher halte ich es für unnötig, mich mit dieser Frage zu beschäftigen. Aber damit der Leser sich eine klare Vorstellung über den Unterschied bilden könne zwischen den Pseudococcidien des Krebses und einem echten Coccidium, wie dem C. oviforme, welches nach Podwyssozky und Sawtschenko (127) dem Krebscoccidium am nächsten kömmt, habe ich auf *Taf. VIII* zwei von den Figuren abgebildet, welche eine andere Arbeit von mir über die Biologie des C. oviforme begleiten, welche bald veröffentlicht werden wird.

Man vergleiche unter einander einerseits die *Fig. XIII* und *XIV* auf *Taf. VIII*, welche aus Schnitten durch Kaninchenleber mit Coccidien stammen, in meiner Mischung fixiert sind. und von denen der erste nach meiner Methode IIIb, der zweite nach meiner Methode IV gefärbt ist, und andrerseits *Fig. II, Taf. IV, Fig. I, Taf. V*, und *Fig. XXXII, Taf. VI*, welche aus Schnitten durch ein Karzinom der Brustdrüse entnommen und ebenso in meiner Mischung fixiert worden sind; der erste ist nach Methode IIIb, der zweite nach Methode V, der letzte nach Methode IV gefärbt.

In *Fig. XIII, Taf. VIII* wird der Leser bemerken, wie fein und zierlich der Bau des C. oviforme im erwachsenen Zustande ist, wenn es in den Auskleidungszellen der Gallenkanälchen sitzt. Es besteht aus einem einfachen Umrifs, gebildet durch Verdichtung der Peripherie des Plasmas, aus einem zentralen Kern und aus einer grofsen Zahl runder, in konzentrischen Kreisen stehender Körnchen. In *Fig. XIV* derselben Tafel sieht man, wie aus diesen Körnchen die echten Sporen entstehen, und wie diese, die anfangs keinen besonderen Bau zeigen, in der Folge einen zentralen Kern besitzen, und wie zuletzt aus diesen kernhaltigen Sporen die amöboiden oder sichelförmigen Körper werden.

Dagegen wird der Leser in *Fig. II, Taf. IV*, in *Fig. I, Taf. V*, in *Fig. XXXII, Taf. VI* umsonst unter den vielen Pseudococcidien, die sie enthalten, zwei von dem gleichen Bau suchen; und wenn einer davon einen ziemlich regelmäfsigen, zierlichen Bau zeigt, wird er doch nichts finden, was sich als Sporen oder Sichel deuten liefse; trotz aller Mühe wird es ihm niemals gelingen, eine biologische Verbindung zwischen den verschiedenen Formen von Pseudococcidien herzustellen.

Wenn ich nur ihrer Form, ihrer Struktur und auch zum Teil der Weise, womit dieselben gegen meine Fixierungs- und Färbungsmethoden reagieren Rechnung tragen wollte, so könnte ich doch die grofse Ähnlichkeit nicht vollständig ausschliefsen, die die von Russell beschriebenen

Körper (von mir in *Fig. V. IX. X, Taf. IV* abgebildet) und einige andere von den als Parasiten des Krebs von Thoma, Sjöbring etc. beschriebenen (wie die kleinsten Intracellularkörper *Fig. I, Taf. V* und *XXXII* abgebildet) mit den wirklichen Blastomyzeten haben.

Aber, dafs auch diese Körper — die einzigen, die man als Parasiten betrachten dürfte — wie die anderen von Darier, Vincent, Korotneff etc. beschriebenen keine Parasiten sind, bin ich geneigt anzunehmen auf Grund folgender zweier Thatsachen : erstens, dafs wie viel Kulturen von Anderen und auch von mir selbst versucht worden sind, man doch niemals aus dem Krebs bewährte Kulturen von Blastomyzeten erhalten konnte, obgleich die Blastomyzetenkulturen ziemlich einfach sind; zweitens, dafs ich den wahren Blastomyzeten ganz ähnliche und wie die genannten gegen meine Methode reagierende Zellenveränderungen in den Epithelialzellen bei anderen pathologischen Prozessen angetroffen habe, die vom Krebs verschieden sind, und bei denen Niemand jemals von Coccidien oder Blastomyzeten gesprochen hat, beobachtet habe.

Schon D'Arcy Power (128) ist es gelungen, wenn nicht alle, so doch viele von den speziellen Zellalterationen zu beobachten, welche in experimentell gereizten Epithelzellen für Parasiten erklärt worden sind.

Ich war im Begriff, diese Experimente von D'Arcy Power (welche ich im III. Teile dieser Arbeit auseinandersetzen werde) zu wiederholen, als ich bei Aufsuchung der Gonokokken in dem Urethralsekret eines Blenorrhagischen, in jener Periode, wo die Sekretion seromukös wird, in Degenerativformen des Protoplasmas der Urethralzellen unerwarteter Weise Gebilde nachwies, welche dem Aussehen nach denen der Krebszellen durchaus ähnlich sind, und ebenso wie diese gegen meine Methoden reagieren, und gleich ihnen von pseudomuköser Metamorphose abhängen (*Taf. VII, Fig. XIX* und *XXI*).

Prächtige Alterationen des Kerns, ganz denen ähnlich, welche Podwissozky und Sawtschenko für Krebsparasiten erklärt haben, fand ich in Kaninchenlebern in der entzündlichen Reaktionszone, in der Umgebung von Kystoniden von Pseudonavicellen und Dauerformen des Coccidium oviforme, wie sie *Taf. VIII, Fig. XV* und *XVI* dargestellt sind.

Noch glücklicher war ich, als ich, immer zu demselben Zwecke, ein Stück Lunge mit krupöser Pneumonie im Stadium der eitrigen Infiltration untersuchte, das ich in meiner Mischung fixiert und nach meinen Methoden gefärbt hatte.

Wie der Leser in *Taf. VII, Fig. XXII* (Färbungsmethode V), *Taf. VIII, Fig. II, III, IV* (Färbungsmethode IV) und besonders *Taf. VIII, Fig. I* (Färbungsmethode IIIb) leicht sehen wird, findet man in dem Exsudat, welches die Lungenalveolen ausfüllt, sowie in den Epithelialzellen und besonders in den weifsen Blutzellen fast alle die speziellen Alterationen des Kerns, die ich bei den Krebszellen beschrieben habe. Die Sache ist so augenfällig, dafs ich mich nicht weiter über diese Darlegung auszulassen brauche.

Im dritten Teile meiner Arbeit (die ich jetzt nicht veröffentlichen kann, weil die neuerlichen Untersuchungen von Sanfelice und Anderen mir die Pflicht auferlegen über einige, für die Lösung des vermeintlichen Parasitenursprungs des Krebses hochwichtige Detailfragen zurückzukommen und die Ergebnisse dieser Forscher einer Kontrolluntersuchung zu unterziehen), werde ich nochmals und des Genaueren sowohl die eigentümliche, absichtlich hervorgerufene Zellenveränderung, als auch die experimentell hervorgebrachte Veränderung der Epithelzellen und die verschiedenen Reaktionen, welche die Krebskörper und die Blastomyzeten meinen Untersuchungsmethoden gegenüber darbieten, besprechen.

Neapel, 25. September 1895.

Erata: **Corrige:**

Seite 57 Linie 36 (Oxalhäuser) «Essigsäure».

Litteraturverzeichnis.

Zweiter Teil.

(1) Pianese. Nuovo metodo di doppia colorazione. „Riforma medica, Luglio 1890.

(2) Sanfelice. Sull' azione patogena dei blastomiceti. „Policlinico Vol. II. Chir. Fasc. 5, 1895.

(3) Pianese. Un nuovo metodo di colorazione doppia per tessuti con o senza microrganismi. „Riforma medica, n. 139. Giugno 1893.

(4) Pianese. Sulla natura de' corpi cancerosi, seconda nota. „Giorn. intern. scienze mediche, maggio 1895.

(5) Pianese. Studî sul cancro. „Riforma medica, n. 223. Settembre 1894.

(6) Schrön. Über Porenkanäle etc. „Moleschotts Untersuchungen, Bd. IX.

(7) Max Schultze. Über Stachel- und Riffzellen. „Virchows Archiv. Bd. XXX, Heft I und II.

(8) Bizzozero. Delle cellule cigliate ect. Milano 1864.

(9) D'Urso. Nuove ricerche sull' eleidina. „Atti della Soc. ital. di Chirurgia 1890 p. 219.

(10) Öhl. Indagini di Anat. microsc. per servire allo studio dell' epidermide e della cute palmare, in Schrön (11) p. 27.

(11) Schrön. Contribuzione alla anatomia, fisiologia e patologia della cute umana. Löscher, edit. 1865, p. 27.

(12) Schrön. Loc. cit. (11) p. 67.

(13) Waldeyer. Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen. „Arch. f. mik. Anat. XXXII, 1888.

(14) — De la kariokinèse et de ses rapports avec le processus de la fécondation. „Bull. sc. de la France et de la Belgique. XXII, 1890.

(15) Pfitzer. Beiträge zur Lehre vom Bau des Zellkerns und seinen Teilungserscheinungen. „Arch. f. mik. Anat. Bd. XXII.

(16) Bellonci. La kariokinèse dans la segmentation de l'œuf de l'Axolotl. „Arch. italiennes de Biologie, tom. VI, 1884.

(17) Strasburger. Die Kontroversen der indirekten Kernteilung. „Arch. f. mik. An., Bd. XXIII, 1884.

(18) Hermann. Beitrag zur Lehre von der Entstehung der karyokinetischen Spindel. „Ibidem. Bd. XXXVII.

(19) O. Hertwig. La cellule et les tissus. Traduct. par Julin. Paris 1894, pag. 791.

(20) Schewiakoff. Über die karyokinetische Kernteilung der Euglypha alveolata. „Morpholog. Jahrbuch, Bd. XIII, 1888.

(21) R. Hertwig. Über die Kernteilung bei Actinosphärium. „Jenaische Zeitschrift, 1884.

(22) Fol. Sur le commencement de l'Hénogénie. „Arch. de Sc. phys. et nat. Genève 1877.
(23) O. Hertwig. Beiträge zur Kenntnis der Bildung etc. des tierischen Eies. „Morphol. Jahrbücher, Bd. I, III, IV.
(24) Flemming. Über Zellteilung. „Verhandl. der anat. Gesellschaft zu München, 1891.
(25) Strasburger. Loc. cit. (17).
(26) van Beneden. Nouvelles recherches sur la fécondation etc. chez l'ascaride mégalocéphale. Leipzig 1887.
(27) Boveri. Zellenstudien. „Jenaische Zeitschrift 1887, 1888, 1890.
(28) van Beneden. Recherches sur la maturation de l'œuf, la fécondation et la division cellulaire. „Arch. de Biologie. Vol. IV, 1883.
(29) van Beneden. Loc. cit. (28).
(30) Flemming. Attraktionssphäre und Centralkörper in Gewebszellen etc. „Anat. Anzeiger 1891.
(31) Solger. Zur Kenntnis der Pigmentzellen. Ibidem 1891, p. 162.
(32) Heidenhain. ÜberKern und Protoplasma. „Festschrift fürKölliker,1892.
(33) Henneguy. Nouvelles Recherches sur la division cellulaire indirecte. „Journ. de l'Anat. et de la Phys. An. XXVII, 1891, p. 397.
(34) O. Hertwig. Loc. cit. (19) p. 193.
(35) Lustig und Galeotti. Cytologische Studien über pathologische menschliche Gewebe. „Beitr. zur path. Anat. und z. allg. Path., Bd. XIV, p. 228.
(36) Cornil. Des modifications des noyaux etc. „Atti dell' XI Congr. med. intern. Sez. Pat. gen. p. 84.
(37) Flemming. Neue Beiträge zur Kenntnis der Zelle. „Arch. f. mik. Anat., Bd. XXIX, XXXVII.
(38) Flemming. Zellsubstanz, Kern und Zellteilung. Leipzig 1882.
(39) Cornil. Loc. cit. (36).
(40) O. Hertwig. Loc. cit. (19) p. 195.
(41) Flemming. Neue Beiträge zur Kenntnis der Zelle. II. Teil. „Arch. f. mik. Anat., Bd. XXXVII, 1891.
(42) Frenkel. „Anatomischer Anzeiger, Nr. 16 und 17, 1893.
(43) Henneguy. Loc. cit. (33).
(44) Cornil. Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithéliome. „Journ. de l'An. et de la Phys. Année XXVII, 1891, p. 97.
(45) Arnold. Über die Teilungsvorgänge an den Wanderzellen. „Arch. f. mik. Anat., Bd. XXX.
(46) Martin. Zur Kenntniss der indirekten Kernteilung. „Virchows Arch. Bd. LXXXVI.
(47) Cornil. Loc. cit. (44).
(48) Tizzoni und Poggi. Sulla istogenesi del cancro dei testicoli. „Rivista clinica di Bologna. 1886.
(49) Denys. La cytodiérèse des cellules epithéliales etc. 1886.
(50) Klebs. Allgemeine Pathologie. Bd. II, Jena 1889.

(51) Hansemann. Über pathologische Mitosen. „Virchows Arch. Bd. CXXIII, 1891.
(52) Galeotti. Beitrag zum Studium des Chromatins in den Epithelzellen der Carcinome. „Beitr. zur path. Anat. u. allg. Path., Bd. XIV, p. 249.
(53) Schottländer. Über Kern- und Zellteilungsvorgänge in dem Endothel der entzündeten Hornhaut. „Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXXI, 1888.
(54) O. und R. Hertwig. Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einflufs äufserer Agentien. Jena 1887.
(55) Denys. Loc. cit. (50).
(56) Kostanecki. Über Kernteilung bei Riesenzellen nach Beobachtungen aus der embryonalen Säugetierleber. „Anatomische Hefte 1892.
(57) Hansemann. Über asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. „Virchows Arch., Bd. CXIX, 1890.
(58) Morpurgo. Corps colorables dans les cellules du cancer. „Atti dell' XI Congr. med. intern. Sez. Patol. gen. p. 88.
(59) Ruffer and Plimmer. Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. „Journ. of path. and bact. 1893.
60) J. Jackson Clarke. Observations on the Histology of Cancer. „Centr. für Bakt. und Paras. Bd. XVI, Nr. 7, 1894. Siehe Fig. 1 und 2, p. 285.
(61) Galeotti. Loc. cit. (52) p. 268.
(62) R. Hertwig. Zur Histologie der Radiolarien. Leipzig 1876.
(63) Brandt. Neue Radiolarienstudien. Mitteil. des Vereins schleswig-holstein. Ärzte. 1890.
(64) J. Jackson Clarke. Loc. cit. (60) Fig. 6, p. 285.
(65) Schrön. Loc. cit. (11).
(66) Petersen. Über die sogenannten Psorospermien bei der Darier'schen Krankheit. „Centralbl. f. Bakt. und Parasit. 1893, Bd. XIV, p. 477.
(67) Fabre-Domergue. Discussion de l'origine coccidienne du Cancer. „Ann. de Microgr. 1894, p. 102.
(68) Korotneff. Sporozoen als Krankheitserreger. Heft I. Berlin 1893.
(69) De Vries. Untersuch. über die mechanischen Ursachen der Zellstreckung. 1877.
(70) Ernst. „Virchows Archiv, Bd. CXXII, S. 474.
(71) Kantorowicz. Zur Pathogenese der allg. Carcinomatose etc. „Centralbl. f. allg. Pathol. 1893, n. 20, S. 823.
(72) Schmaus und Uschinschy. Über den Verlauf der Impftuberkulose u. s. w. „Virch. Arch., Bd. CXXXVI, 1894.
(73) Sacerdotti. Sur le developpement des cellules mucipares du tube gastro-entérique. „Arch. Italien. di Biol. T. XXIII.
(74) Reinbach. Über die Bildung des Colloids in Strumen. „Beitr. zur path. An. u. allg. Path., Bd. XVI, 1894, p. 611.
75) Hildebrand. Über Corpora amylacea und locales Amyloid in einem endostalen Sarkom des Brustbeins. „Virch. Arch. 3 Maggio. 1895.
(76) Paulicke. „Virch. Arch., Bd. XVI.

(77) Hansemann. Studien über Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, etc. ,,Virch. Arch., Bd. CXIX, p. 229.
(78) Hauser. Das Cylinderepithelialcarcinom des Magens und des Dickdarms. Jena 1890.
(79) Israel. Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. ,,Berlin, Klin. Wochenschr. 1890, Nr. 27.
(80) Zahn. Beiträge zur Histogenese der Carcinome. ,,Virch. Arch., Bd. CXVII, 1889.
(81) Volkmann. Über den primären Krebs der Extremitäten. ,,Volkmanns Sammlung Klin. Vorträge, Nr. 234, 235.
(82) Plicque. Les tumeurs chez les animaux. ,,Revue de chirurgie, F. IX.
(83) Chaintre. De l'épéthéliome des cicatrices. ,,Gazette méd. de Paris, Nr. 17, 18, 19, 1889.
(84) Durante. Indirizzo alla diagnosi chirurgica dei tumori. Roma 1879.
(85) Adamkiewicz. Untersuchungen über den Krebs und das Prinzip seiner Behandlung. Wien 1892.
(86) Raum. Über granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen. ,,Arch. für mikros. An., Bd. XXXIX, p. 137.
(87) Foà. Sui parassiti e sulla istologia e patologia del cancro. Arch. per le scienze mediche. Bd. XVII 1893.
(88) Ernst. Über Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Colloid. ,,Arch. path. Anat. und Phys., Bd. CXXX.
(89) Unna. Zur Kenntnis der hyalinen Degeneration der Carcinomepithelien. ,,Dermat. Zeitschr., Bd. I, 1894.
(90) Fabre Domergue. Loc. cit. (67) p. 222.
(91) Reinbach. Loc. cit. (74).
(92) Russell. The characteristic organism of cancer. ,,Brit. med. Journ. Nr. 1562, 1890.
(93) Cazin et Duplay. Recherches sur la nature parasitaire du cancer. ,,Congrès intern. d'Hygiene de Londres, août 1891.
(94) Klien. Über die Beziehungen der Russellschen Fuchsinkörperchen etc. ,,Zieglers Beiträge, Bd. XI, 1892.
(95) Shattock and Ballance. A short record of work done on the pathology of cancer etc. ,,Brit. med. Journ. 1890.
(96) Letulle. Dégénération hyaline des cellules. ,,Bull. soc. anat. 15 mai 1891.
(97) Rossi. I corpuscoli-fucsina di W. Russell. ,,Riforma medica Nr. 260, 1893.
(98) Bergonzini. Sui cosiddetti caratteristici organismi del carcinoma. ,,Rassegna di scienze mediche. Modena vol. VI, p. 97, 1891.
(99) Klien. Loc. cit. (82).
(100) Noeggerath. Beiträge zur Struktur und Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.
(101) Cazin. Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires. ,,Journ. de l'Anat. et de la Phys., p. 593, 1890.

(102) Sanfelice. Sull' azione patogena dei Blastomiceti. „Ann. d'Igiene sperim. Vol. V, Fasc. II, p. 260, 1895.
(103) E. Wagner. „Archiv für physiologische Heilkunde. 1857.
(104) Billroth. „Beiträge zur pathol. Histologie. 1858.
(105) Burow. „Langenbecks Archiv, Bd. XVIII.
(106) Langhaus. „Virchows Archiv, Bd. XXXVIII.
(107) Siegert. „Virchows Archiv, Bd. CXXIX.
(108) Aoyama. „Virchows Archiv, Bd. CVI.
(109) Hildebrand. Loc. cit. (75).
(110) O. Hertwig. La cellule et les tissus. Traduct. de Julin. 1894, p. 42.
(111) Kossel und Schieferdecker. Gewebelehre mit besonderer Berücksichtigung des menschl. Körpers. In Hertwig (110) p. 41.
(112) Fol. Lehrbuch der vergl. mikroskop. Anatomie. Leipzig 1884.
(113) Altmann. Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
(114) Haberlandt. Über die Beziehungen zwischen Funktion und Lage des Zellkerns bei den Pflanzen. Jena 1887.
(115) Korschelt. Beitr. zur Morphologie und Physiologie des Zellkerns. „Zool. Jahrbücher. Abteil. für Anatomie. Bd. IV, 1889.
(116) Fabre-Domergue. Loc. cit. (67).
(117) D'Anna. L'etiologia del cancro e la teoria parassitaria. „Estr. dal Policlinico. Ch. An. 1894, p. 35.
(118) Ruffer and Plimmer. Loc. cit. (59).
(119) Foà. Loco citato (87) und Le parasitisme dans les Cancer. „XI Congr. med. Intern. di Roma.
(120) Wickham. Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget. „Arch. de Med. exp. 1890.
(121) Vincent. Les psorospermes dans l'épithélioma pavimenteux. „Ann. de Microg. 1890.
(122) Kurloff. Zur Lehre von Carcinomparasiten. „Centralbl. für Bakt. und Paras. 1894, Bd. XV.
(123) Lewine. „Arch. de sciences biologiques de l'Inst. imp. de S. Petersbourg. 1892.
(124) Ruffer and Walker. On some parasitic Protozoa found in cancerous tumours. „Journ. of Path. and Bact. october 1892. (vergleiche Fig. 3, 5, 7, Plate XIV.)
(125) Foà. Nota sulla „proliferazione cellulare". Presentata all' Acc. med. di Torino il 22 giugno 94.
(126) Fabre-Domergue. Loc. cit. (67) p. 54—60.
(127) Podwyssozki und Sawtschenko. Über Parasitismus bei Carcinomen etc. etc. „Centralbl. f. Bakt. und Parasit. 1892. Bd. XI, p. 491.
(128) D'Arcy Power. Epithelial changes produced by irritation. „Journ. of Path. and Bacteriology. Volume Third. November 1894.

Erklärung der Abbildungen.

Der gröfste Teil der Abbildungen ist nach den Präparaten mit der Camera lucida von **Zeifs** angefertigt worden.

Eines habe ich zu erklären: dafs ich mich nämlich weniger bemüht habe, um jeden Preis alle seltsamen Formen, welche beim Krebs vorkommen, zu erklären, als ich dafür gesorgt habe, sie alle zu beschreiben, und abzubilden.

Tafel I.

Alle Stücke, von denen die Figuren dieser Tafel herrühren, sind in meiner Chrom-Osmium-Platin-Ameisensäure-Mischung fixiert worden.

Die Schnitte, denen die Figuren XIII, XXXIII und XXXVI entnommen sind, waren nach meiner Methode III b, alle anderen nach meiner Methode III a gefärbt worden.

Die Figuren I—XII stammen von karzinomatösen Axillardrüsen, sekundär an Krebs erkrankt bei Karzinom der Brustdrüse; Fig. XIV—XXII von einfachen Brustkrebsen; Fig. XXVI—XXXI von einem Epitheliom des Augenlides; Fig. XXXII—XXXIV von einem Skirrhus der Brustdrüse; Fig. XIII und XXIII von einem Epitheliom der Lippe, XXIV und XXV von einem Krebse der Cardia, und XXXV und XXXVI von karzinomatösen Mesenterialdrüsen, sekundär erkrankt nach Krebs des Duodenums.

Alle Figuren dieser Tafel sind bei einer Vergröfserung von 1200 Diametern (Koristka, Oc. comp. 8, Obj. $^1/_{15}$ semiapocr.) gezeichnet, mit Ausnahme der Fig. X, XII, XIII, XXVIII und XXIX, welche mit Vergröfserung von 600 Diametern (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiapocr.) dargestellt sind.

Fig. I. Relativ typische, in Mitose befindliche Krebszelle. Die Nucleintröpfchen (Chromosome) haben sich im Äquator der Zelle gesammelt, um die chromatische Scheibe zu bilden.

Fig. II. Relativ typische, in Mitose befindliche Krebszelle. Chromatische Spindel. Wanderung der Nucleintröpfchen der chromatischen Spindel nach der Attraktionssphäre längs den Filamenten der achromatischen Spindel. Die bisher runden, wandernden Nucleintröpfchen werden oval.

Fig. III. Relativ typische, in Mitose begriffene Krebszelle. Wanderung der Chromosome der chromatischen Spindel nach den Polen, zum Teil längs

den achromatischen Filamenten, zum Teil in Masse. Die wandernden Chromosome sind kleiner als die der Spindel.

Fig. IV. Relativ typische, in Mitose befindliche Krebszelle. An einem der Pole ordnen sich die Nuclein-Chromosome, welche von der chromatischen Spindel ausgewandert sind, kreisförmig um das Polarkörperchen an, so dafs sioh fast an jede von den Protoplasma-Strahlen ein Nucleintröpfchen anhaftet.

Fig. V. Krebszelle in relativ typischer Mitose in ihrem letzten Stadium. Die beiden Tochterkerne sind sehr reich an Nuclein (hyperchromatisch), und die beiden Tochterzellen sind noch durch einen feinen Protoplasmafaden miteinander verbunden.

Fig. VI. Krebszelle in relativ typischer Mitose begriffen in ihrer Vorbereitungsphase. Verschwinden der Nucleinfilamente und ihrer Knotenpunkte. Das Nuclein sammelt sich in schön glänzend grünen Tröpfchen, verschiedenartig über den ganzen Kern zerstreut. Das Kernkörperchen zerfällt, und die unregelmäfsigen Granulationen des Paranucleins zerstreuen sich ohne Ordnung im Kernraum. Der Kern hat sich stark vergröfsert.

Fig. VII. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Wanderung des Nucleins von der chromatischen Spindel nach den Attraktionssphären längs den Filamenten der achromatischen Spindel. Die Attraktion wird gleichzeitig und mit derselben Kraft von beiden Polarkörperchen ausgeübt. Das eine der Nucleintröpfchen verirrt sich (abirrendes Chromosom).

Fig. VIII. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Bildung der Tochtersterne. Die Einschnürung des Protoplasmakörpers am Äquator ist fast vollständig.

Fig. IX. Krebszelle in relativ typischer Mitose begriffen. Die Nucleintröpfchen, während der Wanderung nach den Polen oval geworden, werden wieder rund, wenn sie an ihrem Bestimmungsort angekommen sind.

Fig. X. Krebszelle in relativ typischer Mitose in dem Augenblick, wo die Chromosome sich polarisieren, um den Monaster zu bilden.

Fig. XI. Krebszelle in Gigantomitose durch auffallende Entwickelung der Attraktionssphären (Polarkörperchen, u. s. w.). Tripolare Mitose im Stadium der chromatischen Spindeln mit dem Anfange der Wanderung des Nucleins.

Fig. XII. Krebszelle in Hypochromatomitose in der Phase des Monasters.

Fig. XIII. Leichte Kompression der Krebszellen, welche um eine in Gigantomitose begriffene Zelle liegen.

Fig. XIV. Krebszelle in pluripolarer Mitose. Das Nuclein hat sich gesammelt, besonders um drei chromatische Spindeln zu bilden, und ein Teil desselben bildet einen Kreisbogen, um die Enden zweier von diesen mit einander zu verbinden. Zwei von den Attraktionssphären befinden sich in vollkommener Entwickelung.

Fig. XV. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Das Nuclein hat sich gleichmäfsig an zwei Polen gesammelt, um die beiden Tochtersterne zu bilden, welche, von der Seite gesehen, wie zwei chromatische Spindeln erscheinen.

Fig. XVI. Krebszelle in relativ typischer Mitose in der Phase der Vorbereitung und in weiter fortgeschrittener Periode, als die in Fig. VI dieser

Tafel abgebildete. Der Nucleolus ist in kugliche Tröpfchen zerfallen, die lebhaft rosa gefärbt sind, und diese, nebst den Nucleintröpfchen, sammeln sich in der Mitte des Kernraums. Man sieht deutlich die Lininfilamente, welche mit einiger Regelmäfsigkeit vom Umfang nach dem Zentrum verlaufen.

Fig. XVII. Krebszelle in relativ typischer Mitose, nach der Bildung der beiden Tochtersterne. Der Protoplasmakörper beginnt sich in der Äquatorialebene der Zelle einzuschnüren.

Fig. XVIII. Krebszelle in relativ typischer Mitose. · Die Chromosome haben sich angesammelt, um die chromatische Scheibe zu bilden, in dem Augenblicke, wo sie in gleicher Zahl von beiden Seiten in Masse nach den Polen gezogen werden.

Fig. XIX. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Die Attraktion des Nucleins der chromatischen Spindel hat an den beiden Polarsphären nicht gleichzeitig stattgefunden, so dafs auf einer Seite die Bildung der Tochtersterne weit vorgeschritten ist, während sie auf der anderen erst beginnt.

Fig. XX. Krebszelle in relativ typischer Mitose in der Phase des Monaster. Der Kranz der Nucleintröpfchen ist nicht zusammenhängend, da an einigen achromatischen Filamenten statt eines Nucleintröpfchens ein solches von Paranuclein (?) angeheftet ist.

Fig. XXI. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Die Anziehung des Nucleins der chromatischen Spindel wird von den beiden Attraktionssphären nicht gleichzeitig mit gleicher Kraft ausgeübt.

Fig. XXII. Krebszelle in Hyperchromatomitose im Stadium der chromatischen Spindel. Mitten unter den Nucleintröpfchen (Chromosomen) sieht man noch Tröpfchen von Paranuclein (Achromosome).

Fig. XXIII. Krebszelle in relativ typischer Mitose. Die Wanderung des Nucleins ist an dem einen Pole beendigt, dauert am anderen noch fort. Am ersten Pole ist die Attraktionssphäre verschwunden, am anderen noch vorhanden.

Fig. XXIV. Krebszelle in relativ typischer Mitose, nach der Bildung der Tochtersterne. Einer von diesen wird von vorn gesehen und erscheint wie eine chromatische Scheibe; der andere zeigt sich von der Seite und sieht aus, wie eine chromatische Spindel. Die Einschnürung des Protoplasmakörpers am Äquator der Zelle ist weit fortgeschritten.

Fig. XXV. Krebszelle in Hyperchromatomitose (im Augenblick der Wanderung des Nucleins) wegen enormer Entwickelung des Nucleins.

Fig. XXVI. Krebszelle in abortiver Mitose, (Anlauf zur Mitose). Keine Andeutung von Polarkörperchen, noch Polarisation des Paranucleins, u. s. w.

Fig. XXVII. Krebszelle in abortiver Mitose (Anlauf zur Mitose) wegen deutlicher, hyaliner Degeneration des Protoplasmas.

Fig. XXVIII. Krebszelle in abortiver Mitose durch atypische Polarisation des Nucleins und Paranucleins.

Fig. XXIX. Eine Krebszelle in Nucleinorhexis (Anlauf zur Mitose?).

Fig. XXX. Eine Krebszelle in abortiver Mitose infolge von deutlicher Colloid-Degeneration des Zellprotoplasmas und hyaliner Degeneration des Nucleoplasmas.

Fig. XXXI. Krebszelle in abortiver Mitose, ähnlich der vorigen, welche eine noch seltsamere Form angenommen hat.

Fig. XXXII. Krebszelle in abortiver Mitose infolge von kerato-hyaliner Degeneration des Zellprotoplasmas, welche die Zelle in der Anaphase, eigentlich nach Bildung der drei Tochterkerne ergriffen hat. Der helle Hof um die Nucleintröpfchen besteht aus hyalinisiertem Nucleoplasma.

Fig. XXXIII. Eine sehr seltsame Krebszelle, vielleicht in abortiver Mitose begriffen infolge von Degeneration des Protoplasmas und atypischer Polarisation des Nucleins.

Fig. XXXIV. Vier Krebszellen in abortiver Mitose infolge von keratohyaliner Degeneration des Zellprotoplasmas, die in der Prophase eingetreten ist.

Man vergleiche diese Zellen mit den in Fig. XXX und XXXI dieser Tafel abgebildeten. Die Degeneration des Protoplasmas und Nucleoplasmas der beiden letzteren ist weiter fortgeschritten.

Fig. XXXV. Krebszelle, sehr seltsam in Gestalt und Bau, wahrscheinlich infolge von Mitosilysis.

Fig. XXXVI. Vier Krebszellen, in derselben horizontalen Ebene hinter einander liegend, mit einander zu einem seltsamen Zellkörper verschmolzen; Protoplasma verdichtet und konzentrisch gestreift.

Tafel II.

Alle Stücke, von denen die Abbildungen dieser Tafel herrühren, sind in meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung fixiert.

Die Schnitte, denen die Fig. I—VII entstammen, sind nach meiner Methode III a, alle anderen nach meiner Methode III b gefärbt.

Die Fig. I—VII stammen von karzinomatösen Axillar-Lymphdrüsen; Fig. VIII—XIII von einem Karzinom der Kardia, Fig. XIV—XXII von einem Karzinom des Pylorus, von den übrigen einige von Epitheliomen der Augenlider, der Lippe etc., einige von einem Brustkrebse.

Alle Abbildungen sind bei einer Vergröfserung von 600 Diam. gezeichnet (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiapocr.), mit Ausnahme von Fig. III und VI, welche bei einer Vergröfserung von 900 Diam. gezeichnet wurden (Koristka, Oc. comp. 6, Obj. $^1/_{15}$ semiapocr.).

Fig. I. Krebszelle in relativ typischer Mitose in der Vorbereitungsphase. Der Kern ist noch sichtbar; die Chromosome sind mit einiger Regelmäfsigkeit durch den ganzen Kernraum zerstreut; der Kern ist bedeutend vergröfsert.

Fig. II. Krebszelle in relativ typischer Mitose, in der Phase des Spirema. Die Chromosome bilden ein um sich selbst gewundenes, rosenkranzförmiges Filament.

Fig. III. Krebszelle in relativ typischer, tetrapolarer Mitose, nach der Bildung der Tochtersterne. Es ist auch eine Andeutung der achromatischen Spindel und der Polarkörperchen vorhanden.

Fig IV. Krebszelle in abortiver, tetrapolarer Mitose, mit Bildung von vier Häufchen (Tochtersternen) von unförmlichen, ungleichen Chromosomen und mit Abirrung eines Teiles des Nucleins. Keine Andeutung von achromatischen Spindeln, Polarkörperchen, oder Einschnürung des Protoplasmas.

Fig. V. Krebszelle in relativ typischer, tripolarer Mitose, während der Bildung der drei Tochtersterne.

Fig. VI. Krebszelle in typischer, tripolarer Mitose. Bildung der drei Tochtersterne und entsprechende Teilung des Protoplasmakörpers.

Fig. VII. Krebszelle in abortiver Mitose infolge von umschriebener, hyaliner Degeneration des Protoplasmas während der Prophase.

Das intraprotoplasmatische, hyaline Körperchen gleicht einigen von den Körpern, welche Soudakewitsch als Krebsparasiten beschrieben hat, und von denen Plimmer und Ruffer sagen, dafs sie dieselben in Krebszellen, die sich in Mitose befanden, niemals angetroffen haben.

Man vergleiche diese in Mitose befindliche, ein Pseudococcidium enthaltende Zelle mit der in Mitose begriffenen, das Coccidium oviforme (Stadium gregariniforme) enthaltenden in Fig. XVI, Tafel VIII.

Fig. VIII. Krebszelle in abortiver Mitose infolge von beginnender heratohyaliner Degeneration des Zellprotoplasmas. Vorbereitungsstadium.

Fig. IX. Krebszelle in abortiver Mitose, infolge von mittelstarker keratokyaliner Degeneration des Zellprotoplasmas. — Spirema.

Fig. X. Krebszelle im Anlauf zur Mitose. Diffuse, hyaline Degeneration des Nucleoplasmas und des Protoplasmas und umschriebene Colloid-Degeneration. (Oder Vorbereitung von Nucleinträpfchen im Zellkörper?)

Fig. XI. Krebszelle in abortiver Mitose (Prophase), infolge von deutlicher Degeneration des Protoplasmas. *a*, Chromosome, *c*, Nucleolus, *b*, Zellprotoplasma, welches durch den Degenerationsprozefs immer an Volumen zunimmt, die benachbarten Zellen zusammendrückt und sich in die Räume zwischen den Zellen eindrängt, indem es gleichsam Pseudopodien aussendet.

Ähnliche abortive Mitosen der Krebszelle sind von J. Clarke gedeutet worden als „free parasite, showing mitotic activity“.

Fig. XII. Krebszelle mit starker hyaliner Degeneration des Protoplasmas. Der Kern enthält einen zentralen Block von Nucleinträpfchen, welche durch Nucleinorhexis entstanden, mit einander verschmolzen und degeneriert sind; das Nucleoplasma befindet sich in Hyalinose.

Fig. XIII. Durch denselben Vorgang, wie die vorige, alterierte Krebszelle. Der zentrale Block, aus den dem Kern eigenen Substanzen gebildet

nimmt fast den ganzen Kernraum ein, welcher von dem Protoplasma durch die Andeutung einer Kernhülle getrennt ist.

Fig. XIV. Aus einem Karzinom des Pylorus. *a*, eine Zelle in abortiver Mitose, schon zum Teil degeneriert. *c*, eine Zelle in abortiver Mitose durch Abirrung eines Teils der Chromosome. *b*, Pseudococcidien des Krebses.

Fig. XV. Krebszelle mit scharfer Hyalinose des protoplasmatischen Umfangs *(a)* — Kapsel des Pseudococcidiums —; hyaline Degeneration des Nucleoplasmas zugleich mit der eines Teiles des Protoplasmas *(b)* — Pseudococcidium — und formlose Nucleinblöcke *(c)* — Sporen des Coccidiums. So degenerierte Zellen komprimieren die ihnen anliegenden Zellen und veranlassen die Verschmelzung ihres Protoplasmas, wie man an den beiden Zellen sehen kann, welche den degenerierten Körper umgeben.

Fig. XVI. In der Mitte zwei Krebszellen, wahrscheinlich in abortiver Mitose begriffen, wegen Hyalinose des Nucleoplasmas und Protoplasmas.

Links vollständige Verschmelzung der Protoplasmakörper zweier Zellen und anfangende Verschmelzung der Protoplasmakörper zweier Zellen rechts, welche die in abortiver Mitose begriffenen Zellen umgeben.

Fig. XVII. Eine Krebszelle, wie die in Fig. XV dargestellte, durch denselben Vorgang degeneriert, welche eine Andeutung von Segmentierung zeigt (Blastomycet in Gemmenbildung!). *a*, hyalinisierter Zellumrifs; die Hyalinose erstreckt sich zum Teil auch auf das Protoplasma der benachbarten Zelle. *b*, Nucleoplasma und Protoplasma in Hyalinose. *c*, Block von degeneriertem Nuclein.

Fig. XVIII. Höchst seltsames histologisches Produkt, sehr wahrscheinlich durch denselben Vorgang entstanden, wie der bei Fig. XV und XVII beschriebene, welcher gleichzeitig in zwei benachbarten Zellen entstanden ist. Diese waren schon durch eine Protoplasmabrücke mit einander verbunden *(b)*, welche von der oberen Zelle ausging und sich zwischen die benachbarten Zellen eindrängte (Pseudopodium), bis sie die untere erreichte.

Fig. XIX. Andere seltsame histologische Figur, sehr wahrscheinlich auf dieselbe Weise entstanden, wie die vorher beschriebene; sie stellt in ihren Hauptlinien eine weiter fortgeschrittene Entwickelung der in Fig. XI dieser Tafel abgebildeten Zelle dar. *a*, Kern in Hyalinose begriffen mit Nucleinblöcken; *b*, stark degeneriertes Protoplasma mit konzentrischer Streifung infolge des durch den stark vergrösserten Kern ausgeübten Druckes, mit Pseudopodien; in einem von diesen *(c)* geht die Hyalinose bis zur colloiden Degeneration.

Man vergleiche mit dieser so alterierten Zelle die Zelle *d* derselben Figur, die man fast normal nennen kann.

Fig. XX. Andere seltsame histologische Figur. Der Vorgang, durch welchen sie zustande kommt, ist in der Hauptsache mit dem der vorhergehenden zu vergleichen. Der durch den degenerierten Zellkörper ausgeübte Druck ist an den benachbarten Zellen, (von denen man bei einer noch den

Kern erkennt), so deutlich, dafs dieselben zuerst verschmelzen, dann in Masse degenerieren und für den degenerierten Körper eine Art von Kapsel bilden, welche im besonderen Falle der des Coccidium oviforme im Stadium der Pseudonavicellen ähnlich ist.

Degenerierte Zellen, wie die der Figuren XV, XVII, XVIII, XIX, XX haben Wickham, Vincent und Kurloff als Krebsparasiten beschrieben.

Fig. XXI. In der Mitte eine stark degenerierte Krebszelle. *c*, Kern, dessen wesentliche Bestandteile noch deutlich sind; das Nucleoplasma ist hyalinisiert, der Kernumrifs nicht gut kenntlich. *b*, protoplasmatische Zone, stark hyalinisiert, in zentripetaler Verdichtung begriffen. *a*, hyalinisierter Zellumrifs. Die hyaline Degeneration ergreift auch das Protoplasma der benachbarten Zellen.

Durch den starken Druck, den diese degenerierte Zelle auf die ihr nahe liegenden Zellen ausübt, verschmelzen deren Protoplasmakörper zuerst mit einander und degenerieren dann hyalin, indem sie um die degenerierte Zelle herum gleichsam eine besondere, dichte, homogene Hülle *(d)* bilden, in welcher noch die Kerne *(e)* der so alterierten Zellen sichtbar sind.

Wenn man einerseits die Degeneration des Kerns und seine darauf folgende Vergröfserung, andererseits die Kompression der umliegenden Zellen und ihre darauf erfolgende Degeneration betrachtet, ist es leicht zu begreifen wie Figuren entstehen können, wie die bei No. XX dieser Tafel dargestellte.

Fig. XXII. In der Mitte eine Krebszelle mit ihrem Kerne *(c)*, der durch eine eigene Hülle scharf begrenzt ist, mit wenig entwickeltem Nucleinnetze und Hyalinose des Nucleoplasmas; mit einer perinucleären hyalinen Zone *(a)*, einer anderen periprotoplasmatischen *(b)*, und einem leeren Raume zwischen beiden, welcher durch zentripetale Verdickung der perinucleären Protoplasmazone entstanden ist.

Dies ist der Anfang des Prozesses, welcher in einer weiter fortgeschrittenen Phase in der vorhergehenden Figur und in einer Endperiode in Fig. XX dieser Tafel abgebildet ist.

Fig. XXIII. Eine Krebszelle mit ihrem Kern *(b)*, mit Degeneration des Nucleins, Pyreninolysis und sehr deutlichem Lininnetz; mit einer feinen, dünnen perinucleären Zone *(c)* und in starker hyaliner Degeneration begriffenem Zellumrifs.

Fig. XXIV. Krebszelle mit riesigem, degeneriertem Kern, an welchem ein in Hyalinose begriffener Zellumrifs *(a)*, ein Zentralkörper *(c)*, welcher den vergröfserten und vakuolisierten Nucleolus darstellt, und das Nucleoplasma *(b)* mit kleinen Blöcken von degeneriertem Nuclein deutlich zu sehen sind.

Eine andere Zelle *(d)* mit ebenso degeneriertem und riesigem Kern, in dessen Mitte ein Haufen von Nuclein liegt.

Fig. XXV. In der Mitte eine Krebszelle mit enorm vergröfsertem, degeneriertem Kern *(b)*, welcher einen vakuolisierten Nucleolus und form-

lose Körnchen degenerierten Nucleins enthält; das Protoplasma *(a)* ist stark komprimiert und kerato-hyalinisiert.

c, Diese Zelle zeigt, dafs der Kernumrifs zum Teil durch perinucleäre Verdichtung des Protoplasmas (sekundäre Kernmembran) und zum Teil durch peripherische Verdichtung des Linins (echte Kernmembran) gebildet wird.

d, Zelle in direkter Teilung (Amitose).

Fig. XXVI. a, Krebszelle in endogener, abortiver Vermehrung. Jeder Tochterkern besteht wesentlich aus einem Nucleolus und sparsamen Nucleinkörnchen.

Fig. XXVI. b, Krebszelle in endogener, abortiver Vermehrung. In den Tochterkernen keine Spur von Nuclein; einige davon zeigen doppelten Umrifs.

Krebszellen, wie die beiden letzten, sind von J. Clarke beschrieben worden als „free parasite dividing into round daughtercells", oder als körnige Sporenhaufen des Krebsparasiten.

(Die Zelle *a* ist der Sporozooit des Rhopalocephalus carcinomatosus, und die Zelle *b* der Parasit in vollständiger Entwickelung, nach Korotneff! . . .)

Tafel III.

Die Stücke, von denen die Figuren I—VI und 10—20 herrühren, sind in Sublimat, die, zu denen die Fig. VII, 8 und 9 gehören, in meiner besonderen Mischung fixiert worden.

Die Schnitte, denen die Fig. VII, 8 und 9 entnommen sind, wurden in der Biondi-Heidenhainschen Mischung gefärbt; die von den Fig. VI, 10 und 11 nach meiner Methode II, alle anderen nach meiner Methode I, wobei an die Stelle des neutralen Karmins Phenyl-Safranin trat. Zum besseren Verständnifs der in dieser Tafel dargestellten pathologischen Prozesse gebe der Leser den Figuren eine andere Anordnung, als die bezeichnete, und zwar folgende: Fig. VII, 8, 9—19, 10, 11, Fig. II; Fig. VI, 12; — 13, 14, 15, 16, 17, 18, Fig. III, Fig. VI, Fig. V; — Fig. I.

Fig. I. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Von einem Epitheliom der Lippe. Die Zellen *a* und *b* stellen den fünften Typus der Keratohyalinose dar. Man unterscheidet in ihnen deutlich zwei Zonen; eine äufsere, von zum kleinsten Teile lucidifiziertem, zum grössten Teile keratohyalinisiertem Protoplasma gebildet, eine mittlere, homogene schwach gefärbte (welche bei *b* wenig deutlich ist), aus Nucleoplasma, Linin und Amphipyrenin des in Hyalinose begriffenen Kerns bestehend, und eine innere, aus degeneriertem Nuclein und Paranuclein entstanden.

Fig. II. (Vergröfserung wie oben.) Aus einem Epitheliom des Augenlides. Anfang der Epithelialperle. In der Mitte mehrere Zellen zum Teil in Protoplasmalysis filaris begriffen, zum Teil mit Lucidifikation und Keratohyalinose der perinucleären Protoplasmazone.

Fig. III. (Dieselbe Vergröfserung). Aus einem Epitheliom der Lippe. In der Mitte der Figur haben sich mehrere Kerne angesammelt; sie stammen aus in Keratohyalinose des vierten Typus begriffenen Epitheliomzellen. Sie sind noch deutlich zu erkennen und von konzentrischen Zonen protoplasmatischer Substanz (*a*) umgeben, welche in der Mitte keratohyalinisiert, an der Peripherie lucidifiziert ist. Die Zellen (*b*), welche diesen degenerierten Zellhaufen umgeben, sind stark zusammengedrückt und ihre Kerne zum Teil nicht mehr färbbar.

Fig. IV. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus demselben Epitheliom der Lippe. Weiter fortgeschrittenes Stadium, als in Fig. III. In der Mitte der Figur ein formloser Haufen von degenerierter, chromatischer Substanz, von den Kernen verschiedener, mit einander verschmolzener Zellen stammend, von denen keine Spur mehr vorhanden ist, umgeben von einem Hof protoplasmatischer, zum Teil keratohyalinisierter, zum Teil lucidifizierter Substanz. Im Umkreis komprimierte Zellen mit nicht mehr färbbaren (nekrotischen) Kernen.

Fig. V. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus einem Epitheliom des Augenlides. Noch weiter fortgeschrittenes Stadium, als in Fig. IV. Hier findet sich um den zentralen, chromatischen Haufen kein protoplasmatischer Hof, und die ihn umgebenden Zellen haben besonders an einer Stelle ihre Gestalt und ihre Struktur verloren.

Fig. VI. (Dieselbe Vergröfserung). Aus einem Epitheliom des Augenlides. Plasmolysis filaris. Die Protoplasmafilamente, die von keinem besonderen Zellumrifs mehr zusammengehalten werden, verschmelzen mit denen der benachbarten Zellen und bilden Verbindungen zwischen den Kernen, die sie oft mit ihren Windungen umgeben. An einigen Stellen (*a*) zeigen die Filamente eine besondere chromatische Reaktion, ähnlich der des Nucleins, welche von einer speziellen (vielleicht Colloid-) Degeneration des Protoplasmas herrührt.

Fig. VII. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, hom. Imm.). Zellen aus dem mittleren Teile der zweiten Schicht des Malpighischen Schleimkörpers. Die Kerne sind ziemlich arm an Nuclein, und das Protoplasma ist körnig. Durch zentrifugale Verdichtung des Protoplasmas und zentripetale des Kerns entsteht um den Körper des Kerns ein unregelmäfsiger leerer Raum. Das Protoplasma, durch keine spezielle Membran eingeschlossen, gestaltet sich an der ganzen Peripherie der Zelle zu feinen Fäden mit doppeltem Umrifs und gerundeter Spitze. Die Filamente einer Zelle wenden sich nach denen der Nachbarzellen, fliefsen aber nur selten durch ihre Spitzen zusammen, wie bei *a*, denn meistens fügen sie sich zwischen einander ein und berühren sich tangentiell mit ihren Enden und mit einem Stück ihrer Länge, welche für alle gleich ist, wie bei *b*. Aus dieser eigentümlichen gegenseitigen Berührung der Protoplasmafortsätze entsteht das Bild einer Membran mit doppeltem Umrifs, welche die einzelnen Zellen umgiebt.

Nr. 8. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) Eine einzelne Zelle aus derselben Gegend des Schleimkörpers von Malpighi. Nierenförmiger Kern. Starke Verdichtung des Protoplasmakörpers an der Austrittsstelle der Protoplasmafortsätze.

Nr. 9. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) Eine einzelne Zelle aus derselben Gegend des Schleimkörpers von Malpighi, welche nur an zwei Polen Protoplasmafortsätze von verschiedener Länge zeigt. Übrigens ist der Protoplasmakörper an der Peripherie scharf begrenzt durch einen Streifen stark verdichteten Protoplasmas, welchen man sich in die Protoplasmafilamente an beiden Polen sich fortsetzen und sie umkreisen sieht.

Nr. 10. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) Aus einem Epitheliom des Augenlids. Eine Zelle in Protoplasmolysis filaris, in welcher noch ein Zellenumrifs besteht. Der ganze Protoplasmakörper ist auf das blofse Plastin reduziert, welches sich sammelt, um den schmalen peripherischen Streifen, die kleine körnige, perinucleäre Masse und die feinen, von der Peripherie nach dem Zentrum verlaufenden Filamente zu bilden.

Nr. 11. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) Aus einem Epitheliom des Augenlids. Diese Zelle zeigt, aufser den an der vorigen Zelle bemerkten Erscheinungen, eine seltsame Verschlingung der Protoplasmafäden an dem einen Pole der Zelle.

(Zellen, wie Nr. 10 und 11 erklärt Korotneff für Amöben im Anfang der Einkapselung! . . .)

Nr. 12. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) Eine einzelne Zelle aus demselben Epitheliom, wie Fig. VI, bei stärkerer Vergröfserung.

(Korotnoff würde nicht anstehen, diese Zelle als Amoeba cachexica zu taufen, im Augenblick der Wanderung.)

Die Zellen Nr. 13—18 (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.), welche aus einem malpighischen Epitheliom stammen, stellen im allgemeinen den Prozefs der Keratohyalinose nach dem 4. Typus dar.

Nr. 13. Der Prozefs ist im Beginnen. Kernumrifs scharf gezeichnet. Nucleolus vergröfsert, rosa-violett gefärbt, mit sehr kleinen, stärker gefärbten Körnchen.

Nr. 14. Der Prozefs ist etwas weiter fortgeschritten. Der Kern ist vergröfsert, der Nucleolus hat sich gelbrötlich gefärbt und zeigt schwärzlich gefärbte Körnchen.

Nr. 15. Noch weiter fortgeschrittene Phase der Degeneration. Nucleolus wie in der vorigen Figur, aber der Kern ist ganz degeneriert, ausgenommen in seinem Umrifs.

Nr. 16. Der Kern ist enorm vergröfsert und degeneriert. Der Nucleolus ist verunstaltet und nach einer Seite gedrängt. Das komprimierte Zellprotoplasma ordnet sich um den Kern in konzentrischen Streifen. Es ist noch möglich, etwas von dem Kernumrisse zu sehen.

Nr. 17. Zwischen Kern und Protoplasma besteht keine scharfe Grenze

mehr, und die Zelle zerfällt in drei Teile, einen zentralen (die wesentlichen Bestandteile des degenerierten Kerns), einen mittleren (die accessorischen Bestandteile des hyalinisierten Kerns), und einen peripherischen (lucidifiziertes Protoplasma).

Nr. 18. Letzte Phase des Prozesses. Die Zelle hat ihre Form und Struktur verloren; sie war polyedrisch und ist rund geworden; von den wesentlichen Bestandteilen des Kerns ist nur eine formlose, grob körnige Masse übrig, und die accessorischen Substanzen des Kernes und das Zellprotoplasma bilden eine homogene, kugliche, keratohyalinisierte Masse.

Nr. 19. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Eine Zelle aus dem oberen Teil der zweiten Schicht des Schleimkörpers von Malpighi. Der ganze Protoplasmakörper ist in drei konzentrische Zonen geteilt: eine äufsere, peripherische, das konsolidierte Protoplasma Schröns, die sogenannte Zellmembran; eine innere, perinucleäre; und eine mittlere, filäre.

Nr. 20. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Eine Zelle von derselben Stelle des malpighischen Schleimkörpers. In der Mitte der nekrotische Kern mit deutlichem Kernumrifs. Zentrifuge Solidifikation der inneren Zone des Protoplasmas (sekundäre Kernmembran) mit darauf folgender Bildung eines perinucleären, leeren Raumes. Solidifikation der peripherischen Zone des Protoplasmas (sogenannte Zellmembran).

Tafel IV.

Die Stücke, von denen die Figuren herstammen, sind mit meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung fixiert und die Schnitte nach meiner Methode IIIb gehärtet worden.

Alle Abbildungen sind bei 600maliger Vergröfserung (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) gezeichnet, mit Ausnahme von A, B, C, welche bei 1200maliger Vergröfserung (Koristka, Oc. comp. 8, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) dargestellt sind.

A) Erster Anfang der Amitose in einer Krebszelle, charakterisiert durch bedeutende Vergröfserung des Nucleolus.

An dieser Zelle kann man beobachten, wie die verschiedenen Bestandteile des Kerns und das Protoplasma sich nach meiner Methode III b verschieden färben: so färbt sich das Mitoma rotgelblich, das Paramitoma gelblich, der Kernumrifs rotviolett, das Nucleinnetz grün, das Lininnetz blafsrosa, das Paranuclein lebhaft rot. (Dieses ist in den Präparaten sehr deutlich, tritt aber in den Abbildungen wenig hervor.)

B) Amitose. Der Mutterkern ist in zwei gleiche Tochterkerne zerfallen. Man bemerke, dafs die sekundäre Kernmembran an der direkten Teilung des Kerns nicht Teil nimmt.

C) Amitose. Der Mutterkern hat sich in vier gleiche Tochterkerne geteilt, welche sehr reich an Nuclein sind und einen verhältnifsmäsig grofsen

Nucleolus besitzen. Der Protoplasmakörper deutet keine Teilung an (Abortive Amitose).

Fig. I. Aus einem Karzinom der Brustdrüse. Die speziellen Alterationen des Protoplasmas sowohl, als des Kerns sind in ihrer Anfangsphase getroffen.

An einigen Zellen kann man bemerken, wie die umschriebene, hyaline Degeneration des Protoplasmas auftritt, und wie die sehr kleinen Hyalintröpfchen anfangs nicht nur im Hyaloplasma, sondern auch in der paranucleären Zone in Gestalt einer umschriebenen Verdichtung des Protoplasmas auftreten, und wie sich in der Folge, wenn sich diese Verdichtung weiter ausdehnt, ein kreisförmiger leerer Raum um jedes davon erscheint. In den weiteren Phasen gehen die hyalienen Körper ferneren Metamorphosen entgegen, nämlich der pseudocolloiden und der echten colloiden, durch welche letztere mitten in dem mit unsrer Methode sich rot färbenden, hyalinen Körper, ein Block von dichterer, sich glänzend grün färbender Substanz erscheint.

Bestehen diese Blöcke aus Colloidsubstanz, durch Metamorphose der hyalinen Substanz, oder aus degeneriertem Nuclein? Sehr wahrscheinlich nähert sich die letztere Hypothese der Wahrheit; obgleich diese intranucleären Körperchen, wie man in der Figur sieht, aus den Kernen austreten, und, ins Protoplasma gelangt, weitere Umbildungen erfahren können (pseudocolloide, amyloide Degeneration u. s. w.).

Fig. II. Aus einem Karzinom der Brustdrüse. Die speziellen Alterationen, sowohl des Protoplasmas, als auch besonders der Kerne, sind weiter fortgeschritten.

a) Nuclearkörper mit Hyalinose des Kernumrisses und amyloide Degeneration der Eigensubstanz des Kernes.

b) Nuclearkörper mit Nucleinorhexis und Pyreninorhexis. (Man vergleiche diesen so alterierten Kern mit dem Coccidium oviforme in seiner gregarinenartigen Phase und in der der Sporenbildung.) (Fig. XIII und XIV auf Tafel VIII.)

c) Krebsiger Amyloidkörper mit konzentrischen Streifen.

d) Kern in zentripetaler Verdichtung, der sich von der protoplasmatischen Sekundärmembran abgelöst hat, mit Pseudocolloiddegeneration des in Tröpfchen an dem eigenen Umrifs des Kerns angesammelten Nucleins.

e) Krebsiger Amyloidkörper, in welchem noch Spuren von den wesentlichen Substanzen des Kerns übrig sind.

f) Ein Kern in Nucleoplasmolysis filaris, mit Fragmentation des Nucleins.

Fig. III. Aus einem einfachen Karzinom der Mamma. Die Krebszellen zeigen keine speziellen Alterationen.

Fig. IV. Aus einem Skirrhus der Brustdrüse. Degeneration der Kerne. Im zweiten und im letzten Kerne der Reihe von degenerierte Krebszellen sieht man Anschwellung der Nucleintröpfchen durch Imbibition, welche im Kreise stehen, gleichsam einen Rosenkranz am Kernumrifs bildend; im ersten Kerne Nucleinolysis u. s. w.

Fig. V. Aus einem primären Krebs der Lunge. Russellsche Körper, welche durch diffuse hyaline und durch umschriebene colloide Degeneration des Protoplasmas entstanden sind und sich in der Mitte der Zellen zu mehr oder weniger grofsen Haufen sammeln, nachdem die Zelle abgestorben ist, aus der sie entsprungen sind. *a*, hyaline Membran. *b*, zentraler Colloidblock.

In den folgenden Figuren, VI—X, wird der Ursprung dieser Russellschen Körper studiert, welche früher in Mifskredit verfallen, jetzt wieder als pathogene Agentien des Krebses zu Ehren gelangt sind (s. Seite 161).

Fig. VI. Aus einem primären Lungenkrebse. Krebszelle mit diffuser, hyaliner und beginnender colloider Degeneration des Protoplasmas.

Der Kern ist reich an Nuclein und die Knotenpunkte sind stark entwickelt.

Fig. VII. Aus demselben primären Lungenkrebse. Die umschriebene Colloiddegeneration des Protoplasmas ist viel weiter fortgeschritten, die Colloidtröpfchen sind gröfser geworden und die ganze Zelle hat sich vergröfsert. (Der Kern ist, wie der in der vorigen Figur, reich an Nuclein; die Nucleinfäden sind breit und dick, die Knotenpunkte stark.)

Fig. VIII. Aus demselben Lungenkrebse. Die Colloiddegeneration ist noch weiter fortgeschritten, und um jeden Colloidblock zeigt sich ein Streifen von stärker verdichteter hyaliner Substanz, welcher sich intensiv rot färbt. (Der Kern ist nekrotisch.)

Fig. IX. Aus demselben Lungenkrebse. Die Colloidblöcke, stark vergröfsert und von einer dicken, hyalinen Kapsel umgeben, erfüllen den ganzen Zellraum. Von dem Kern ist keine Spur vorhanden. Zwei von diesen Körperchen, welche mit einander verschmelzen, sehen aus wie Blastomyzeten im Begriff, Knospen zu bilden.

Fig. X. Aus demselben Lungenkrebse. Russellsche Körper, zu Haufen von verschiedenen Elementen vereinigt, in vollständiger Entwicklung (mit Kapsel und Zentralblock) und von stark komprimierten Zellen umgeben.

Tafel V.

Alle Stücke, von denen die Abbildungen dieser Tafel herstammen, sind in meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung fixiert.

Die Schnitte, denen die Figuren A, B, C, D, E entnommen sind, wurden nach meiner Methode IV gefärbt, die der Figuren I—XXV nach meiner Methode V, und die der Figuren 1—24 nach meiner Methode IIIb. Die Figuren I—XXV stammen von einem Brustkrebse, alle anderen von Krebsen anderer Organe.

Die Figuren I—XXV und 1—24 sind bei 600maliger Vergröfserung (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ *semiap.), die Figuren A, B, C, D, E bei*

1200maliger Vergröfserung (Koristka, Oc. comp. 8, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) gezeichnet.

Fig. I. Aus einem Brustkrebse. Die Figur ist zum Teil zu dem Zwecke dargestellt, um zu zeigen, wie die angeblichen Krebsparasiten gegen Hyämatoxylin reagieren, zum Teil um zu zeigen, in welcher, bisweilen ziemlich bedeutenden Zahl, man sie antreffen kann; aber besonders, damit der Leser sich überzeuge, wie sehr diese Körper von einander verschieden sind, ohne dafs man irgendwie eine biologische Verbindung zwischen den einen und den anderen auffinden könnte (s. Seite 161).

Fig. II. Krebszelle mit beginnender, umschriebener Mucoidmetamorphose des Zellprotoplasmas. Die fünf pseudomukösen Körperchen haben keinen besonderen Bau und unterscheiden sich von dem übrigen Protoplasma durch Färbung und gröfsere Dichte.

Fig. III. Eine Krebszelle mit einem rundlichen, dichteren, intensiver gefärbten Körper von Mucoidsubstanz innerhalb des Protoplasmas.

Fig. IV. Eine Krebszelle mit einem rundlichen, stark durchsichtigen, dünnen Körper von Mucoidsubstanz im Protoplasma; oder zwei mit ihrem Protoplasma mit einander verschmolzene Krebszellen; bei der einen befindet sich der Kern in Nucleinolysis und den Zellumrifs in Hyalinose. (?)

Fig. V. Zwei scharf von einander getrennte Krebszellen, von denen die eine einen vergröfserten, rundlichen, degenerierten Kern enthält.

Fig. VI. Eine Krebszelle, in ihrem Protoplasma befindet sich ein Körperchen von Mucoidsubstanz in zentripetaler Verdichtung begriffen. Durch vorausgegangenen festen Zusammenhang mit dem Reste des Protoplasmas ist eine Art von Grenzmembran und infolge davon Bildung von mucoiden Filamenten, von dieser zum Zentralblock laufend, entstanden.

Fig. VII—XII. Krebszellen mit normalem Kern und Körperchen im Protoplasma, bald einzelnen, grofsen, bald zahlreicheren, kleineren, mit einer Grenzmembran, einem zentralen Block von dichterer Substanz und feinen Fäden, welche von der einen zum anderen laufen. Entstehen diese aus Mucoidkörpern, in welchen eine zentripetale Verdichtung der pseudomukösen Substanz, und dann Bildung des degenerierten Zentralblocks und der pseudomukösen Filamente stattgefunden hat? Oder stellen sie die weitere Umbildung jener intranucleären Körperchen dar, welche aus dem Kern ins Protoplasma gelangt sind, wie man in Fig. I, Taf. IV liest, und die, ebenso wie die Kerne, von denen sie abstammen, der Hyalinose des Kernumrisses mit zentripetaler Verdichtung der wesentlichen Bestandteile des Kerns und Nucleoplasmolysis filaris verfallen können?

Fig. XIV—XXV. In allen diesen Zellen nimmt die Mucoidsubstanz sehr seltsame Gestalten an, bisweilen wie kleine Würmchen (XIX, XXII, XXIII, XXIV), oft mit Füfsen versehen, wie Myriapoden (XVI) und wer sie als mikroskopische Raupe deuten wollte, könnte sie auch im Larvenstadium antreffen (XX, XXI).

A. Krebszelle beim Beginn der Einkapselung des Nucleolus. Der Nucleolus *(a)* ist grofs, rund, homogen, mit formlosen Körnchen bestreut, und von einer Art von Häutchen mit doppeltem Umrifs umgeben, welches durch peripherische Verdichtung der Eigensubstanz des Nucleolus entstanden ist.

B. Krebszelle mit derselben Alteration, wie die vorhergehende. Der Nucleolus *(a)* ist mit einer noch dickeren Kapsel umgeben und aus dem Kern ausgetreten.

So alterierte, eingekapselte Nucleoli sind von Ruffer und Plimmer für die endonucleare Phase des Krebsparasiten erklärt worden.

C. Krebszelle mit spezieller Degeneration des Kerns. (Nucleoplasmolysis filaris) a) Nucleolus mit seiner Kapsel. c) Hyalinisierter Kernumrifs. b) Lininfäden, von der Peripherie nach der Mitte des Kerns verlaufend. d) Komprimiertes, degeneriertes Protoplasma mit konzentrischen Streifen, welches an der Degeneration des Kernes teilnimmt.

D. Krebszelle mit Kern in beginnender Nucleoplasmolysis filaris. Kernumrifs hyalinisiert, Nucleino- und Pyreninorhexis, radiale Anordnung der Lininfilamente.

E. Krebszelle mit zwei Kernen. Von den beiden, in dieselbe sekundäre Membran eingeschlossenen ist der eine degeneriert, der andere zeigt eine Einbuchtung an der Seite des degenerierten Kerns.

Fig. 1. Krebszelle, deren Kern eine seltsame Bildung des Nucleins in konzentrischen Kreisen zeigt.

Fig. 2. Das Protoplasma dieser Krebszelle ist in Rarefaktion (Lysis) begriffen und das sparsame Nuclein sammelt sich in der Mitte des Kerns, um ein feines Netz aus groben Fäden und weiten Maschen zu bilden, welche mit hyalinisiertem Nucleoplasma gefüllt sind. Der Kernumrifs ist sehr deutlich.

Fig. 3. In dem Kern dieser Zelle ist das Nuclein in einem ovalen, zentralen, vakuolisierten Block angesammelt, und der Kern, sehr arm an Paranuclein, zeigt etwas wie eine feine Membran mit doppeltem Umrifs.

Fig. 4. In dem Kerne dieser Zelle sammelt sich das Nuclein in Tröpfchen, wie in der Vorbereitungsphase der Mitose, aber es fehlt an jeder Andeutung der Polarisation des Paranucleins und der Centrosome. (Anlauf zur Mitose?) Der Kernumrifs ist sehr deutlich.

Fig. 5. Ein Kern im Anlauf zur Mitose, in welchem das Nuclein eine regelmäfsige Polarisation annimmt, aber das Paranuclein sich nicht polarisiert. Auch hier ist der Kernumrifs sehr deutlich.

Fig. 6. Das Protoplasma ist in Lysis begriffen; der stark vergröfserte Kern zeigt Hyalinose des Nucleoplasmas, mit Körperchen von noch mehr degenerierter Substanz, umgeben von einem hellen Hofe, der von einer besonderen Membran begrenzt wird. — Das Nuclein ist fast ganz in einem grofsen Block angesammelt.

Fig. 7. Das in Rhexis befindliche Nuclein und Paranuclein sind zum

Teile noch in einer besonderen Hülle enthalten. (Kernumrifs.) Das Protoplasma ist zum Teil verschwunden, zum Teil befindet es sich in hyaliner Degeneration mit Granulationen, die von einem helleren Hofe umgeben sind.

Fig. 8. Krebszelle, in welcher sich zwischen Kern und Protoplasma ein leerer Raum gebildet hat, entstanden durch Schrumpfung des Kerns in toto, durch Nucleoplasmohyalinose und durch zentrifugale Verdichtung des Protoplasmakörpers.

Fig. 9. Eine Krebszelle wie die vorige, in welcher aufserdem noch hyaline Degeneration des Protoplasmas beginnt, welche von der perinucleären Zone ausgeht.

Fig. 10. Krebszelle mit denselben Alterationen, wie die vorige, in welcher aufserdem um den eigentlichen Kernumrifs eine Protoplasmazone vorhanden ist, welche dem Kerne bei seiner Schrumpfung gefolgt ist.

Fig. 11. Wie in der vorigen Figur zeigt auch hier der geschrumpfte Kern eine Zone von hyalinem Protoplasma um die echte Kernmembran.

Fig. 12. Der ovale, alterierte Kern mit deutlichem, hyalinem Umrifs (Membrana vera), und das Protoplasma mit einem anderen deutlichen perinucleären Umrifs (Membrana secundaria).

Fig. 13. Der Kern, in hyaliner Degeneration, zeigt keinen Kernumrifs mehr; aber es ist ein perinucleärer, protoplasmatischer Umrifs vorhanden. Die Bestandteile des Kerns sind in Fragmentation begriffen und vereinigen sich, um von einander gut unterschiedene Haufen zu bilden, die von hyalinisiertem Protoplasma umgeben sind.

Fig. 14. Endstadium der totalen Hyalinose des Kerns.

Fig. 15, 16, 17, 18. Zweikernige Krebszellen, worin die oben beschriebenen Alterationen in beiden Kernen mehr oder weniger hervortreten. In Fig. 15 bemerke man die auffallende keratohyaline Degeneration des Protoplasmas, und in Fig. 17 das fast gänzliche Verschwinden des Protoplasmas, welches auf die Bildung des Protoplasmaumrisses und des perinucleären Umrisses beschränkt ist.

Fig. 19. Krebszelle mit Nekrose des Kerns und diffuser, hyaliner und umschriebener colloider Degeneration des Protoplasmas.

Fig. 20. Krebszellen im Anlauf zur Mitose. Kernumrifs deutlich, ovale Nucleintröpfchen an den Kernumrifs angelehnt; Chromosome zu Linien angeordnet (chromatische Filamente). An den beiden Polen des Kerns zwei runde, körnige Körper (Polarkörperchen?).

Fig. 21. Krebszelle in abortiver Mitose (Micromitose).

Fig. 22. Krebszelle mit zur Hälfte degeneriertem Kern. Hyalinose des Nucleoplasmas; die andere Hälfte ist fast normal.

Fig. 23. Krebszelle in vollständiger Protoplasmolysis. Das Nuclein und das Paranuclein sind in Fragmentation begriffen und sammeln sich zu zwei verschiedenen, ovalen Körpern an.

Fig. 24. Einzelne Krebszelle aus Fig. I, Taf. IV, mit umschriebener hyaliner und Colloiddegeneration des Protoplasmas. (Körper von Russell.)

Tafel VI.

Alle Stücke, denen die Figuren dieser Tafel entnommen sind, wurden in meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung fixiert.

Die Schnitte, von denen die Figuren I—XIV herrühren, sind nach meiner Methode V gefärbt, alle anderen nach Methode IV.

Alle Figuren sind von Brustkrebsen entnommen, mit Ausnahme von Fig. XXXIII, welche von einer colloidentarteten Schilddrüse herstammt, und Fig. XXXVIII, welche dem Rückenmarke eines an Pemphigus vulgaris Gestorbenen entnommen wurde.

Die Figuren I—XV, XXVII, XXVIII, XXXI u. *XXXIII, sind bei 600-maliger Vergröfserung gezeichnet (Koristka, Oc. comp. 4, Obj.* $^1/_{15}$ *semiap.), alle anderen bei 1200 maliger Vergröfserung (Koristka, Oc. comp. 8, Obj.* $^1/_{15}$ *semiap.).*

Fig. I. Krebszelle, in deren Protoplasma sich ein Block von mucoider Substanz in zentripetaler Verdichtung befindet.

Fig. II. Zweikernige Krebszelle, oder zwei mit ihrem Protoplasma verschmolzene Krebszellen (horizontale Zellfusion); der eine der Kerne zeigt Rarefaktion der wesentlichen und accessorischen Bestandteile und Hyalinose des Kernumrisses.

Fig. III. Zwei mit einander verschmolzene Krebszellen. Der Kern der einen ist noch normal, der der anderen zeigt hyaline Degeneration des Nucleoplasmas u. s. w., wie in den Zellen 9, 12, 14 auf Taf. V.

Fig. IV. Krebszelle ohne Kern (?) mit vollständig hyalinosiertem Protoplasma und mehreren Körperchen aus Mucoidsubstanz in zentripetaler Verdichtung.

Fig. V. Krebszelle mit einem Körperchen von feinem, zierlichem Bau, entstanden durch pseudomuköse Degeneration eines der aus dem Kern ausgetretenen Körperchen (s. Fig. I, Taf. IV), in welchem ein kleiner Block von Nuclein noch sehr deutlich ist.

Fig. VI. Krebzelle mit vier pseudomukösen Körperchen in zentripetaler Verdichtung.

Fig. VII. Zwei Krebszellen in fast vollständiger Verschmelzung (noch sieht man etwas wie einen feinen Streifen von verdichtetem Protoplasma, der den gesunden Kern von dem alterierten trennt). Einer der Kerne ist stark vergröfsert; der Kernumrifs ist verdickt, das Nuclein in formlosen, degenerierten Granulationen angesammelt, mit Ausnahme eines Teiles, welcher noch seine besondere chromatische Reaktion bewahrt hat, und die Lininfilamente sind sehr fein und kurz, wie Stacheln auf die innere Seite des Kernumrisses gepflanzt.

Fig. VIII. In allem der Fig. IV ähnlich; der Degenerationsprozefs im Kern ist etwas weiter fortgeschritten.

Fig. IX. In allem ähnlich der Fig. V; in dem degenerierten Körperchen keine Andeutung von Nuclein.

Fig. X. Zwei Körperchen auf dieselbe Weise entstanden, wie die in Fig. V, IX, u. s. w. mit Vakuolisation.

Fig. XI. Ein ähnliches Körperchen *(a)* mit zentralem Block (Nuclein), Umrifs verdickt und Lininfilamente. Ein kleiner, so degenerierender Kern kann die Gröfse des in Fig. VII abgebildeten erreichen.

Fig. XII. Eine einkernige Krebszelle. Der Kern in Nucleoplasmolysis filaris begriffen. *a,* Kernumrifs. *b,* Degenerierende Nucleintröpfchen (sie zeigen noch eine Andeutung ihrer besonderen Färbung).

Fig. XIII. Zwei verschmolzene Krebszellen. Der degenerierte Kern ist sehr ähnlich dem in der vorigen Figur.

Fig. XIV. Zwei verschmolzene Krebszellen. Einer der Kerne degeneriert, vergröfsert sich, wird rund und drückt eine Einbuchtung in den gesunden Kern.

Diese Figur ist in allem der Fig. V, Taf. V ähnlich, wenn man in dieser letzteren die Linie von verdicktem Protoplasma wegdenkt, welche die beiden Zellen trennt.

Fig. XV. Vier Kerne in spezieller Degeneration. Erster Ursprung der sogenannten Krebskörper von Ruffer. In den Kernen *a* und *b,* von denen der erstere neben einem normalen Kern in einer Zellplatte liegt, scheint der Prozefs von der Mitte auszugehen und von da nach der Peripherie fortzuschreiten, mit konzentrischen Wellen. Der so degenerierende Kern wird enorm grofs und nimmt zuletzt für sich allein den ganzen Zellraum ein, sodafs von dem Protoplasmakörper (*c*) wenig oder nichts übrig bleibt. Da die Degeneration in der Mitte beginnt, so geschieht es, dass der Zentralpunkt eine andere chromatische Reaktion zeigt, als die zweite Zone, und diese eine andere, als die dritte, wie man deutlich bei *a* sieht. *c* ist ein vollkommen degenerierter Kern, der noch die Gestalt der normalen Kerne behalten hat.

Fig. XVI. Krebskörper. Krebszelle, in deren Mitte sich ein Nucleolus mit degenerierten Nuclein befindet; um ihn herum hyalinisiertes Nucleoplasma, nach aussen die solid gewordene Zellmembran, und von dieser zum Kern verlaufene Filamente von Protoplasma (Plasmolysis filaris).

Fig. XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIII. Sogenannte Krebskörper von Ruffer. Die Art, wie diese Körper entstehen, ist sehr schwer zu begreifen und der Leser wird ersucht, ihre Biologie in dem Paragraphen über die Krebskörper im fünften Kapitel nachzulesen, den ich hier nicht wiederholen mag, da ich ihn nicht kurz zusammenfassen kann, ohne ihn unverständlich zu machen.

Fig. XIX. Eine ganz degenerierte Krebszelle. In der Mitte befindet sich der Kern in Fragmentation seiner wesentlichen Bestandteile und Hyalinose des Nucleoplasmas; um ihn herum eine schmale Zone von hyalinosiertem Protoplasma, von welchem Filamente ausgehen, die zum Teil den keratohyalinisierten Zellumrifs erreichen, zum Teil nicht.

Zellen, wie diese, hat Korotneff als inkystierte Amöben gedeutet.

Fig. XXIV, XXV, XXVI. Krebszellen, wie die in Fig. XVII, XVIII,

XIX, XX u. s. w. auf Taf. V dargestellten, und die ebenso, wie diese gedeutet werden können, obgleich es nicht auffallend wäre, sie als eine in vertikaler Ebene erfolgte Zellverschmelzung aufzufassen; von den beiden Kernen wäre der eine gesund, der andere alteriert.

Fig. XXVIII. Zwei Krebszellen, die eine mit normalem Kern, die andere zeigt Fragmentation der wesentlichen Bestandteile mit Hyalinose des Nucleoplasmas.

Fig. XXX. Eine Krebszelle mit sprossendem Kern, Hyalinose des Nucleoplasmas, Fragmentation und Degeneration des Nucleins.

Fig. XXIX, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII. Krebszellen in relativ typischer Mitose. Man beachte die besondere Reaktion der Nucleintröpfchen (Chromosome) in gelber Farbe, während das Nuclein der ruhenden Zelle nach derselben Methode sich rot färbt. In den Fig. XXI, XXIV und XXXVI findet sich umschriebene Degeneration des Protoplasmas, welche sich der weiteren Entwickelung der Zellteilung nicht zu widersetzen scheint.

Fig. XXXI. Eine grofse Zahl von Zellen mit mehr oder weniger stark alterierten Kernen. *a* und *b* sind zwei kleine Kerne einer Zelle, von denen der zweite weiter fortgeschrittene Hyalinose des Nucleoplasmas zeigt; *c* ist ein Zellenkern mit Hyalinose und Rarefaktion der wesentlichen Bestandteile; *d* ein Kern, bei dem man die Degeneration deutlich von der Mitte ausgehen sieht; *e* ist ein Kern wie *d* in einer weiter fortgeschrittenen Phase der Degeneration, was an *f* noch deutlicher ist. — Man bemerke, dafs die Kerne in dem Mafse, als sie degenerieren, sich vergröfsern oder rund oder oval werden.

Fig. XXXII. A u s e i n e m K a r z i n o m d e r B r u s t d r ü s e. Man beachte die grofse Anzahl von angeblichen Krebsparasiten. Wenn man diese Figur mit Fig. I, Taf. V vergleicht, welche vor derselben herläuft, aber nach einer anderen Methode gefärbt ist, so kann man bemerken, wie viele feine Einzelheiten des Baues bei dieser Färbungsmethode IV wahrzunehmen sind, welche bei Methode V der Beobachtung entgehen. In dieser Figur begegnet man fast allen Zellenalterationen, die ich bei den anderen Figuren dieser Tafel und bei denen von Taf. V eingehend beschrieben habe (s. Seite 161).

Fig. XXXIII. E i n A c i n u s d e r S c h i l d d r ü s e i n C o l l o i d - d e g e n e r a t i o n. Man vergleiche die im Drüsenlumen angesammelten Colloidkörper mit einigen der angeblichen Krebsparasiten und bemerke, dafs sowohl die Form, als die chromatische Reaktion einander sehr ähnlich sind. Der Leser wird ersucht, die Art, wie diese Colloidkörper der Schilddrüse entstehen, in dem Paragraphen über die Krebskörper im fünften Kapitel nachzulesen.

Fig. XXXVIII. Drei Amyloidkörper des Rückenmarks. Man vergleiche sie mit einigen von den Krebskörpern (z. B. Fig. XXI dieser Tafel) und beachte ihre grofse Ähnlichkeit.

N u r w e i l m a n i h r e E n t s t e h u n g s w e i s e n i c h t k e n n t, hat n o c h n i e m a n d d a r a n g e d a c h t, d i e A m y l o i d k ö r p e r d e s R ü c k e n - m a r k s f ü r C o c c i d i e n u n d B l a s t o m y z e t e n z u e r k l ä r e n.

Tafel VII.

Die Stücke, denen die Fig. I—XVI und XXII entnommen sind, wurden in meiner besonderen Mischung, die der Fig. XVII und XVIII in Sublimat fixiert.

Die Schnitte, von denen die Fig. III, IV, VI und XVI herrühren, sind nach meiner Methode IIIb, die der Fig. I, II, V, VII—XV und XXII nach meiner Methode V, die der Fig. XVII mit Mathylviolett (1 pl.) und der der Fig. XVIII mit Safranin gefärbt.

Die Fig. XIX, XX, XXI stammen von Präparaten von Urethralsekret, welches auf Deckgläschen ausgebreitet, durch Wärme fixiert und nach meiner Methode IV gefärbt wurde.

Fig. I. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Aus einem sekundären Karzinomknoten des Peritonäums nach Krebs des Nebenhodens. Diegrobkörnige, pseudomuköse oder mucoide Sekretion hat sich zuerst in der Zelle zu einer ovalen Masse gesammelt, die Zellmembran durchbrochen und ist in Gestalt eines Strahles von feinen Körnchen herausgedrungen, die sich in vorher vorhandene oder neugebildete Höhlungen ergiefsen.

Fig. II. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus demselben karzinomatösen Knötchen des Peritonäums. Die mucoide, grobkörnige Zellsekretion sammelt sich am freien Pole der Zelle in Gestalt von ovalen, von einer sehr feinen Hülle umgebenen Massen. Aber wenn das Sekret aus Mangel an einer Höhlung, in die es sich frei ergiefsen kann, gezwungen ist, in der Zelle zu bleiben, dann verlieren die ovalen Massen ihre körnige Struktur, werden in der Mitte homogen und bekommen eine dicke Membran mit doppeltem Umrifs (wie bei *a*) sodafs sie Blastomyzeten mit Kapsel und Kern und sogar einigermafsen dem Coccidium oviforme in der Phase der Dauerkyste ähnlich werden.

Fig. III. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus demselben Karzinomknötchen des Peritonäums. Die Zellsekretion hat sich aufserhalb der Zelle in eine neugebildete Höhlung ergossen und sammelt sich zu hyalinen Massen (*b*) an der Peripherie und zu amyloiden Körpern mit doppeltem Umrifs (*a*) in der Mitte.

Fig. IV. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus einem ähnlichen Knötchen des Peritonäums. Ein grofser Amyloidkörper mit einem zentralen Block in Pseudocolloid-Degeneration und einer dicken, hyalinen Kapsel mit doppeltem Umrifs.

Fig. V. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus demselben Karzinomknötchen des Peritonäums. Produkte der Zellsekretion und zerfallene Zellen haben sich in einem kystenartigen Raume gesammelt. Durch aufeinanderfolgende Metamorphosen nimmt die von den Krebszellen sezernierte Substanz die seltsamsten Formen an, ganz ähnlich denen von Blastomyzeten mit Kapsel und Kern (*e*), mit Kapsel und ohne deutlichen Kern (*d*), in Knospung (*c* und *f*). Es fehlt auch nicht an Zellen, wie bei *b*, welche im Protoplasma neben einem alterierten Kerne Zellsekret zeigen, das sich mit dem Aussehen von knospenden Blastomyzeten zusammengeballt hat.

Fig. VI. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus einem ähnlichen Karzinomknötchen des Peritonäums. Das Zellsekret tritt aus den Zellen in Gestalt grober Körnchen hervor und sammelt sich, um einen echten Amyloidkörper zu bilden, der in allem, in Bau und Reaktion, denen der Prostate ähnlich ist.

Die Figuren VII—XIII stellen einzelne Zellen eines Adeno-Karzinoms (Papilloma infectans) des Ovariums dar, bei starker Vergröfserung gesehen (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.) An ihnen wird eine der Entstehungsweisen der sogenannten Rosetten studiert, die Foà als Parasiten gedeutet hat.

Fig. VII. Erstes Auftreten der körnigen, pseudomukösen Substanz am freien Rande der Zylinderzelle.

Fig. VIII. Die Mucoidsubstanz füllt den ganzen protoplasmatsichen Raum zwischen dem Kern und dem freien Rande der Zelle aus, und hält sich in einer gewissen, regelmäfsigen Entfernung von letzterem und den Seitenwänden der Zelle. In der Mitte dieser Substanz bemerkt man gröbere, intensiver gefärbte, mit einem Hof von dünnerer, schwächer gefärbter Substanz umgebene Körner.

Fig. IX. Die pseudomuköse Substanz sammelt sich, immer am freien Ende der Zelle, in eine ovale, körnige, von einem hellen, nach innen von dem eigenen Umrifs der degenerierten Masse, nach aufsen durch das kreisförmig zu einer feinen Membran verdichtete Protoplasma begrenzten Hof umgebene Masse an.

Fig. X. Vier grobe Granulationen, wie die in Fig. VIII, mit deutlich erkennbarem, zentralem Block, Hof und Membran. Der Protoplasmakörper ist in gleicher Entfernung vom Kern und von den Granulationen im Begriff, sich einzuschnüren.

Fig. XI. Eine von diesen speziellen Granulationen, noch besser differenziert und vergröfsert, in allen den Rosetten Foàs ähnlich.

Fig. XII. Ein Haufen solcher Granulationen, sehr gut abgegrenzt, immer am freien Pole der Zelle.

Fig. XIII. Die ovale Masse von pseudomuköser Substanz wird durch eine Öffnung der Zellwand aus der Zelle ausgeprefst. Man vergleiche die Form dieser Masse, die im Begriff ist, aus der Zelle auszutreten, mit der von ähnlichen Massen, die schon ausgetreten und von leeren Räumen aufgenommen sind, in Fig. V dieser Tafel.

Fig. XIV. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$, homog. Imm.). Aus einem Adenokarzinom des Ovariums. Zellplatten durch Zellenverschmelzung. Die Kerne sind von verschiedener Gestalt und Gröfse. Drei von ihnen (*a* und *b*) sind stark degeneriert. In einem anderen ist die Degeneration im Beginn und geht vom Nucleolus aus.

Fig. XV. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus einem Adeno-Karzi-

nom des Ovariums. Nucleonid durch endogene, abortive Vermehrung. Die Kerne sind sämtlich von derselben Gestalt und Gröfse.

Fig. XVI. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus demselben Adenokarzinom des Ovariums. Eine Krebszelle in indirekter, pentapolarer Teilung mit fünf Attraktionssphären, fünf achromatischen Halbspindeln und drei chromatischen Spindeln.

Fig. XVII. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Aus einem Krebs der Blase. Der sogenannte Krebskörper von Ruffer giebt mit Methylviolett eine Farbenreaktion, welche sich der Amyloidsubstanz nähert.

Fig. XVIII. (Dieselbe Vergröfserung wie Fig. XVII.) Aus einem Krebs der Blase. Der sogenannte Krebskörper giebt mit Safranin eine chromatische Reaktion, welche sich der der Amyloidsubstanz nähert.

Fig. XIX. (Dieselbe Vergröfserung.) Urethralzelle aus blennorrhagischem Sekret, in dem Augenblick, wo die Sekretion seromukös wird. Pseudomuköse Metamorphose des Protoplasmas.

Fig. XX. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus dem blennorrhagischen Sekrete. Eine Urethralzelle mit noch gut färbbarem Kerne, in zentripetaler Verdichtung begriffen, von einer durch zentrifugale Verdichtung des Protoplasmas entstandenen Kapsel umgeben, an welche ein anderer, vollständig degenerierter Kern angelehnt ist.

Fig. XXI. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus dem blennorrhagischen Sekrete. Zwei Urethralzellen in Verschmelzung in horizontaler Ebene mit muköser Metamorphose des Protoplasmas.

Fig. XXII. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus dem fibrinösen Sekret einer Lungenalveole. Einer der Kerne (Granulationen) der Zellen des Exsudats mit jener speziellen Degeneration, welche man in einigen der Fig. I u. s. w. auf Taf. V abgebildeten Krebszellen antrifft.

Tafel VIII.

Alle Abbildungen sind Stücken entnommen, welche in meiner Osmium-Chrom-Platin-Ameisensäure-Mischung gehärtet waren. Die Schnitte, aus denen die Fig. I, XIV, XV, XVI, XVII, herstammen, sind nach meiner Methode IIIb gefärbt, die der Fig. II, III, IV und XIII nach meiner Methode IV, die der Fig. V und *XII mit Phenyl-Safranin und Lichtgrün.*

Fig I. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Aus einem Schnitte durch Lunge mit fibrinöser Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation und der eitrigen Infiltration. In dem Exsudate sieht man weifse noch fast normale Zellen mit zwei und drei Granulationen (Kernen) und Zellen, in welchen eine oder zwei von diesen Granulationen mehr oder weniger alteriert sind. Die häufigste Alteration an diesen Kernen ist die von mir unter dem Namen Nucleoplasmolysis filaris

mit Hyalinose des Kernumrisses beschriebene; in einigen sieht man auch eine Andeutung an Nucleinorhexis.

Man vergleiche diese besonderen Alterationen der Zellen des Exsudats bei fibrinöser Pneumonie mit den Kernalterationen der Krebszellen, welche auf Tafel V und VII abgebildet sind.

Fig. II. (Dieselbe Vergröfserung.) Eine Zelle aus dem fibrinösen Exsudat derselben Lunge. Das Zellprotoplasma bildet eine Einbuchtung in der Nähe des degenerierten Kernes.

Fig. III. (Zeifs, Oc. 3, Obj. $^1/_{18}$ homog. Imm.) Eine Zelle aus dem fibrinösen Exsudat derselben Lunge. Die Einschnürung des Zellprotoplasmas um den degenerierten Kern ist stark ausgesprochen.

Fig. IV. (Dieselbe Vergr. wie Fig. III.) Eine Zelle aus dem fibrinösen Exsudat derselben Lunge. Der degenerierte, kuglige, durch passive sero-albuminöse Imbibition stark vergröfserte Kern mit grofsen, in colloider Degeneration begriffene Nucleintropfen komprimiert den noch gesunden Kern stark und verursacht eine Einbuchtung an ihm.

Fig. V. (Koristka, Oc. comp. 4, Obj. $^1/_{15}$ semiap.) Aus einem Durchschnitt durch eine syphilitische Leber. Pseudoadipöse und kystische Degeneration des Kerns (hydropisie parasitaire du noyau céllulaire nach Lewine): die Kerne, welche anfangs hydropisch waren (Kernbläschen) sind nicht mehr angeschwollen und schlaff geworden, entweder weil die Flüssigkeit zum Teil wieder absorbiert wurde oder weil sie sich zum Teil verdichtet hat; daher erscheinen sie von einer doppelten Membran umgeben, einer äufseren, welche nicht an der Einschrumpfung des Kernes teilnimmt (sekundäre oder protoplasmatische Membran), und einer inneren, welche daran teilnimmt (echte Kernmembran).

Dieser Prozefs ist in der Hauptsache von Anfang an bis zu seiner Endphase in den Fig. VI—XII dargestellt.

Fig. VI. (Dieselbe Vergr. wie Fig. V.) Aus einem Schnitt aus einer Leber mit Krebs und Skirrhus. Zweikernige, fast normale von den Krebsknötchen entfernte Leberzelle. Erstes Erscheinen im Kernraum eines runden, homogenen, stark lichtbrechenden, in nicht gefärbten Präparaten braunen Körperchens (pseudoadipöse Substanz), umgeben von einem hyalinen Hofe (verdichtetem Nucleoplasma). Der dieses Körperchen enthaltende Kern ist von derselben Gröfse, wie der gesunde, und die ihm eigenen Bestandteile zeigen keine Alteration.

Fig. VII. (Vergr. wie vorige Fig.) Aus derselben Leber. Zweikernige, von den Krebsknötchen entfernt liegende Leberzelle. Weiter fortgeschrittene Phase des Prozesses. Das Körperchen ist gröfser, sein Gehalt dichter geworden, der peripherische Hof ist deutlicher. Der Kern ist nicht alteriert, weder seiner Form, noch seinem Bau nach.

Fig. VIII. (Vergr. wie vorige Fig.) Aus derselben Gegend der

mit Krebs und Skirrhus behafteten Leber. Einkernige Leberzelle. Noch weiter fortgeschrittene Phase des Prozesses. Das Körperchen ist gröfser geworden, auch der Kern ist etwas gröfser, als die Norm. Die wesentlichen Bestandteile des Kernes sind nach der Peripherie zu gedrängt.

Fig. IX. (Dieselbe Vergr.) Aus einem Schnitt durch Krebs und Skirrhus der Leber. Eine Zelle in einem Krebsknötchen. Das degenerierte Körperchen hat dünneren Inhalt, der Hof ist weniger dicht.

Fig. X. (Dieselbe Vergr.) Aus derselben Leber. Von den Krebsknötchen entfernt liegende Leberzelle. Drei Bläschen mit pseudoadipösem Inhalt innerhalb des Kerns; die Wand ist stark verdickt, der peripherische hyaline Hof wenig auffällig. Der Kern ist stark vergröfsert.

Fig. XI. (Dieselbe Vergr.) Aus derselben Leber. Von den Krebsknötchen entfernt liegende Leberzelle. Der Kern ist stark vergröfsert, enthält kaum Spuren von seinen wesentlichen und accessorischen Bestandteilen, wohl aber vier mit einander verschmolzene Bläschen mit denselben Eigenschaften, wie die der Fig. X.

Fig. XII. (Dieselbe Vergr.) Endphase des Prozesses. Von dem Kern ist keine Spur mehr vorhanden; er ist ganz in ein Bläschen mit dicker Wand und dünnem, homogenem Inhalt verwandelt. Im Zellprotoplasma finden sich zwei Körperchen, ganz ähnlich den in den Kernen der vorhergehenden Fig. VII und VIII enthaltenen. Vielleicht sind sie von intranucleären Ursprung und nach Zerfall anscheinend intraprotoplasmatisch geworden; vielleicht waren sie auch von Anfang an intraprotoplasmatisch. Man bemerke, dass das Protoplasma durchaus nicht an der Degeneration des Kernes teilnimmt, und dafs die Zelle daher ihre polyedrische Gestalt nicht verliert, noch gröfser wird.

Fig. XIII. (Dieselbe Vergr.) Coccidiosis des Kaninchens. Verschiedene Entwickelungsphasen des Coccidium oviforme: Gregariniforme Phase (peripherische Verdichtung des Plasmas, Kern zentral und runde, konzentrisch um den Kern angeordnete Granulationen) Phase der Sporenbildung: (die runden Granulationen, welche sich zuerst in einfache Sporen und dann in Sporen mit Kern umwandeln); Phase der Sicheln; die gekernten Sporen verwandeln sich in amöbenartige Körper.

Fig XIV. (Dieselbe Vergröfserung.) Coccidiosis der Leber des Kaninchens. Coccidium oviforme in der gregariniformen Phase, in den Auskleidungszellen der Gallengänge eingenistet.

Die Fig. XIII und XIV, welche zu meiner anderen Arbeit gehören, sind hier reproduziert worden, damit der Leser sie mit Fig. II, Taf. IV, Fig. I Taf. V und Fig. XXXII Taf. VI vergleichen und sich überzeugen können, wie verschieden der Bau der echten Coccidien von dem der Pseudococcidien des Krebses ist.

Fig. XV. (Dieselbe Vergröfserung.) Zone von entzündlicher Reaktion um eine Kyste von Coccidium oviforme (Stadium der Pseudonavizellen) in der Leber des Kaninchens. Man be-

merkt viele der von mir in den Kernen der Krebszellen unter dem Namen: Hyalinose des Kernumrisses, Nucleinorhexis, Nucleoplasmohyalinosis, Nucleoplasmolysis filaris. u. s. w. beschriebenen Alterationen, welche Podwyssowsky und Sawtschenko als eigentümliche Parasiten gedeutet haben.

Fig XVI. (Dieselbe Vergröfserung.) Aus einer anderen Zone entzündlicher Reaktion um eine Kyste des Coccidium oviforme (Stadium der Dauerformen) in der Kaninchenleber. Wie in der vorigen Figur sieht man eigentümliche Alterationen des Kerns.

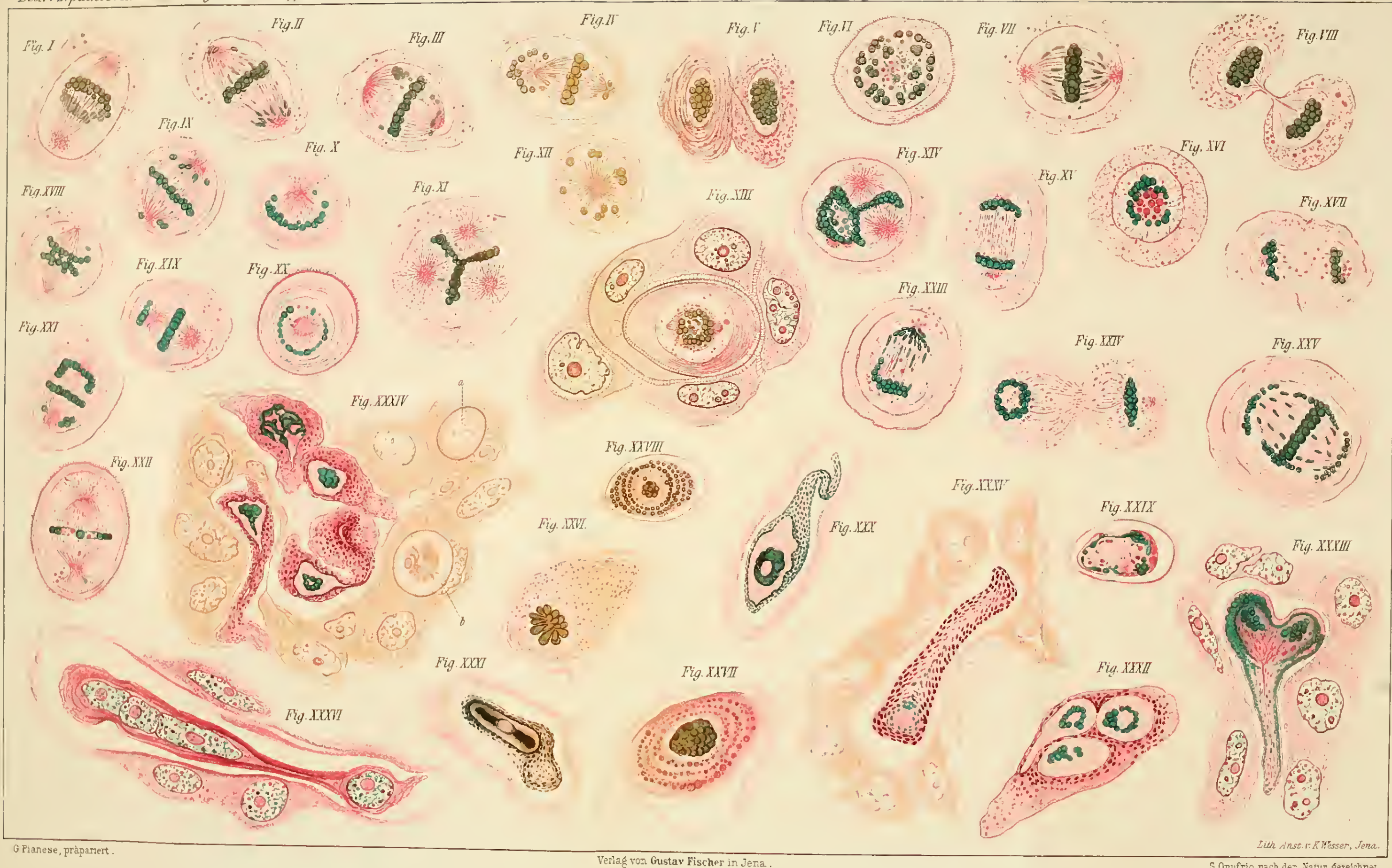
Fig. XVII. (Dieselbe Vergröfserung.) Ein Coccidium oviforme, in der gregariniformen Phase, in einer in Karyohinese befindlichen Zelle eines Gallenganges.

Der Leser vergleiche diese Figur mit Fig. VII, Taf. II und mit Fig. XXIX, XXXIV und XXXVI, Taf. VI, welche in Karyokinese begriffene Krebszellen mit besonderen Alterationen des Zellprotoplasmas darstellen, und die Ruffer für Parasiten erklärt hat.

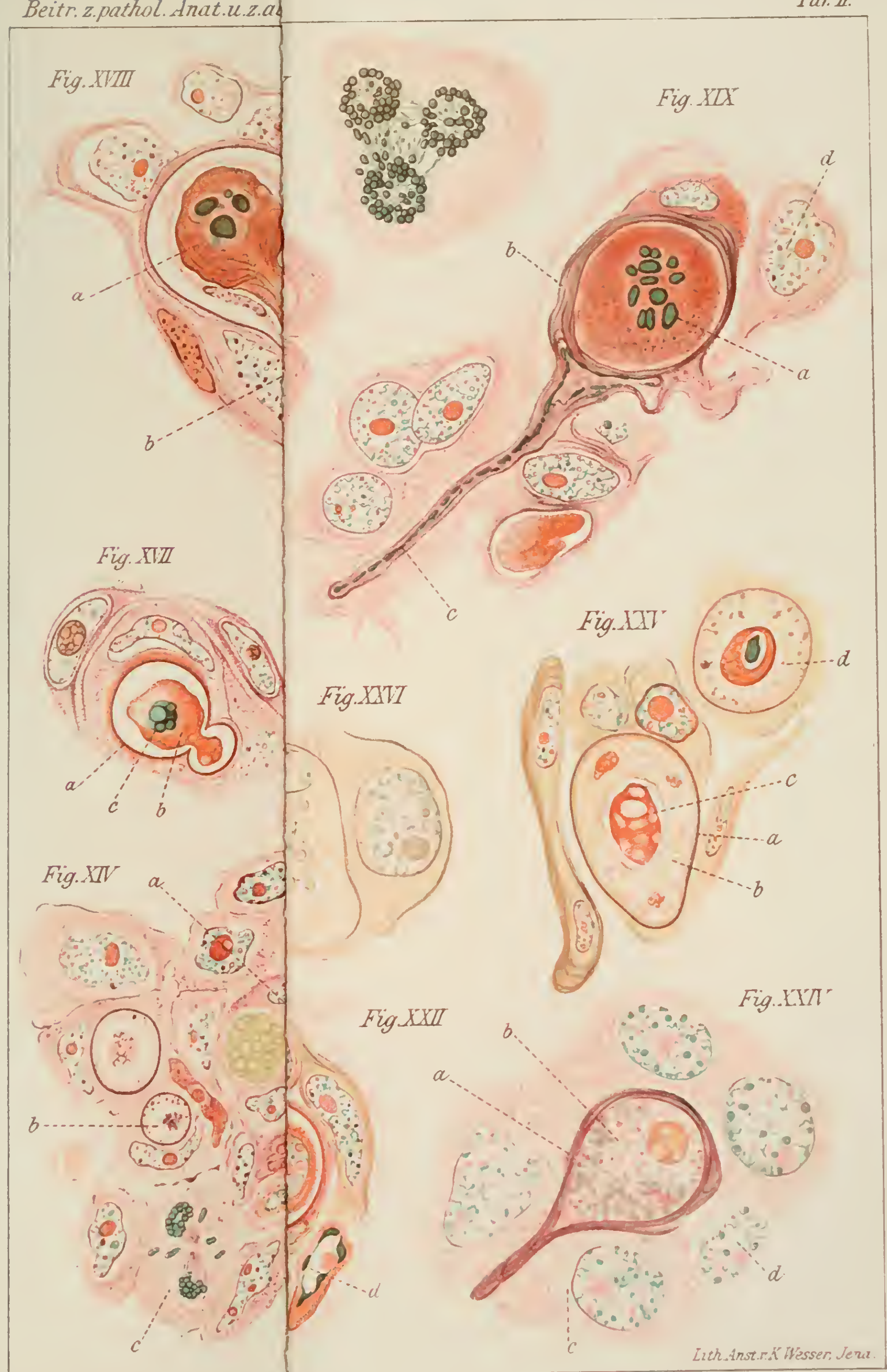
Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a/S.



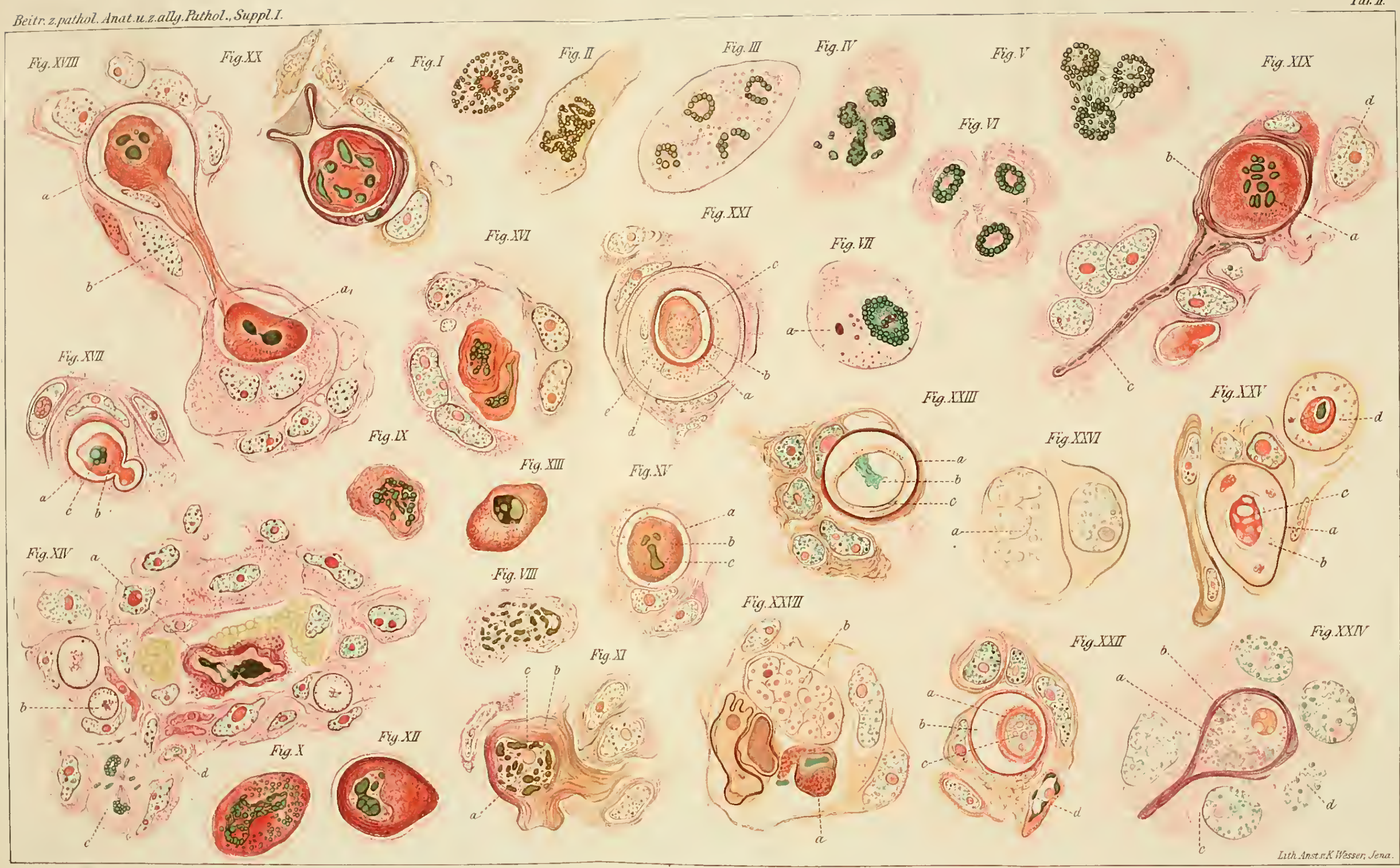
G Pianese, präpariert.   S. Onufrio nach der Natur gezeichnet



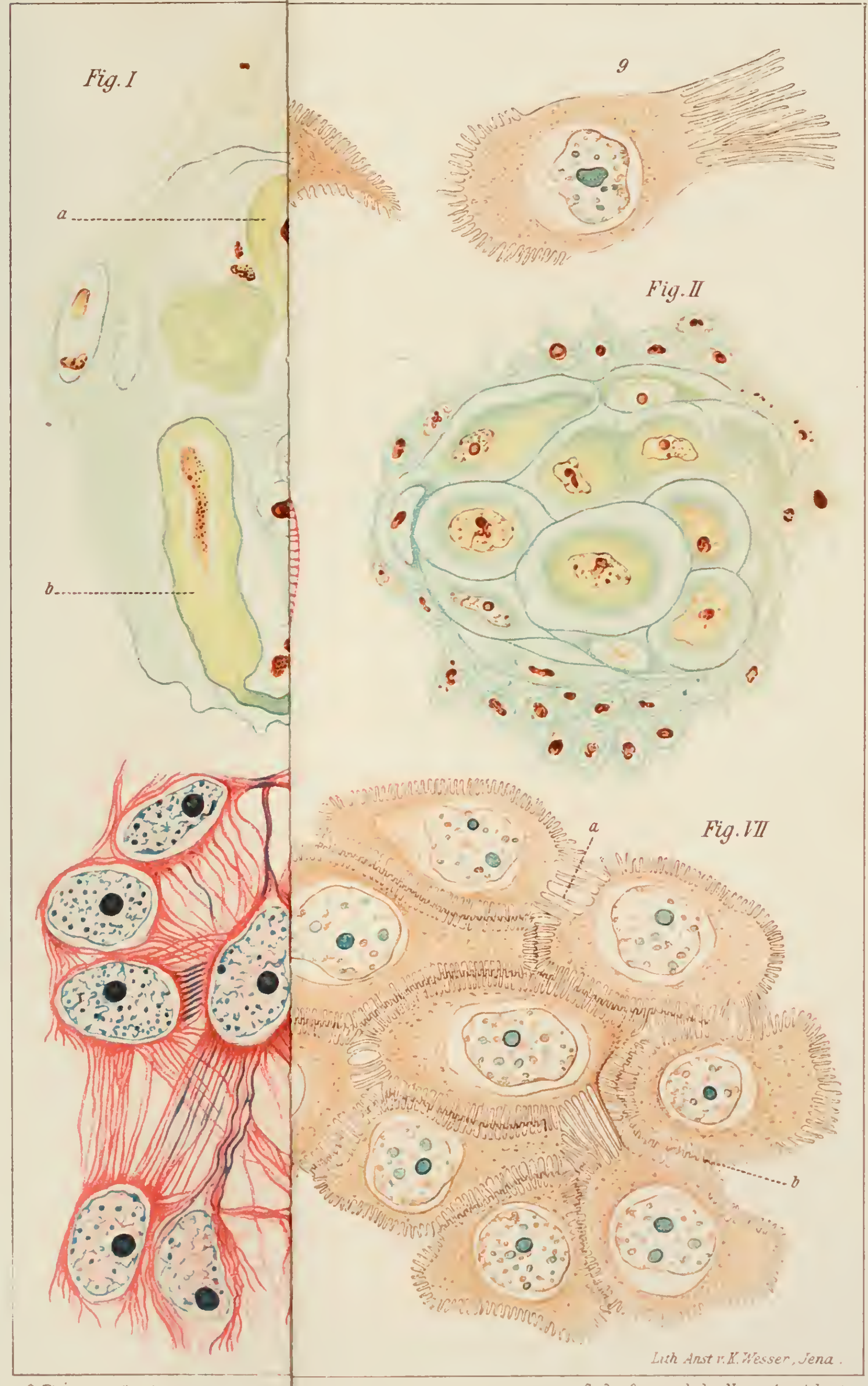
G. Pianese, präpariert. Verlag von Gustav Fischer in Jena. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet. Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.



G. Pianese präpariert. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet

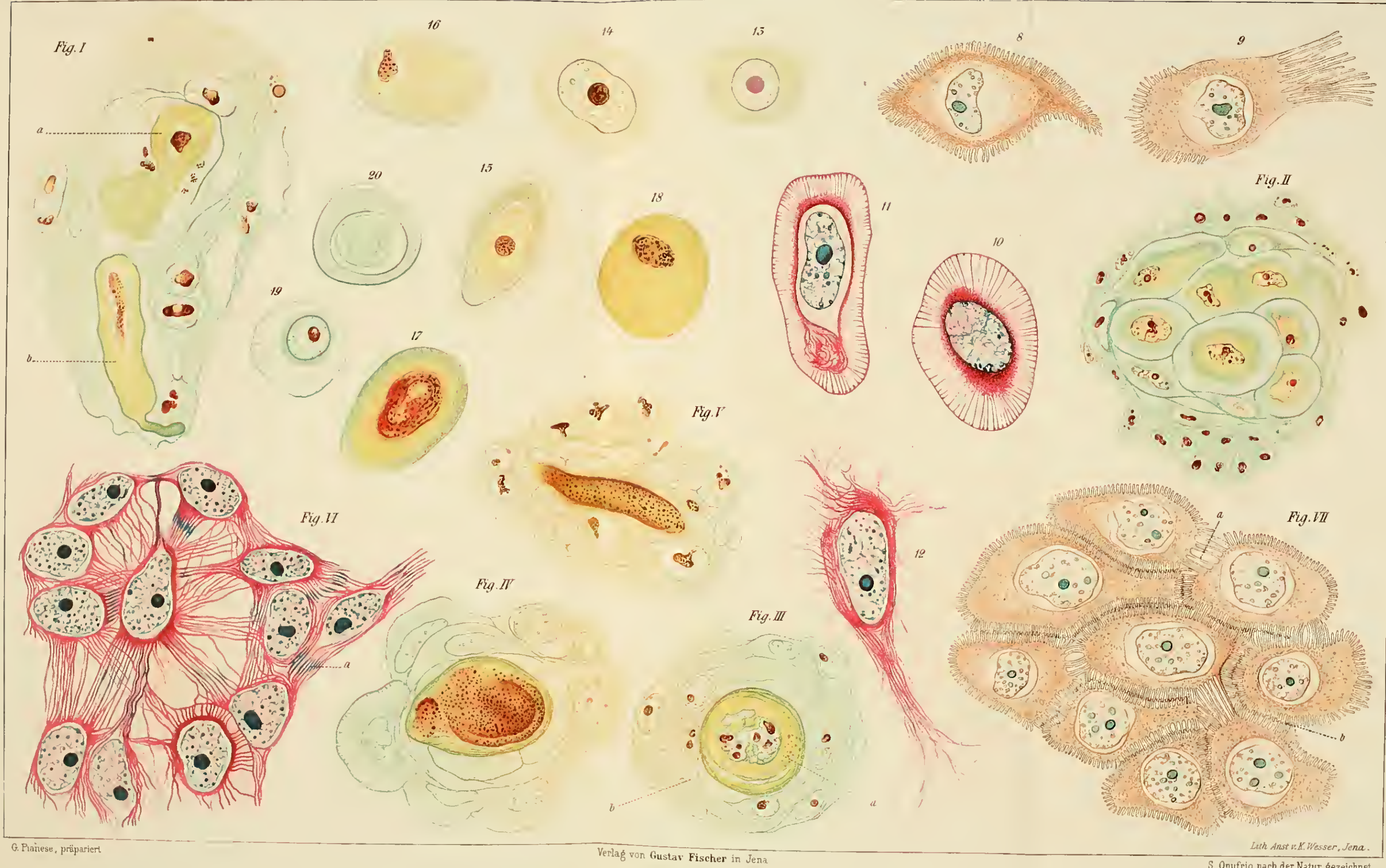


G. Pianese, präpariert.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.
S. Onufrio nach der Natur gezeichnet

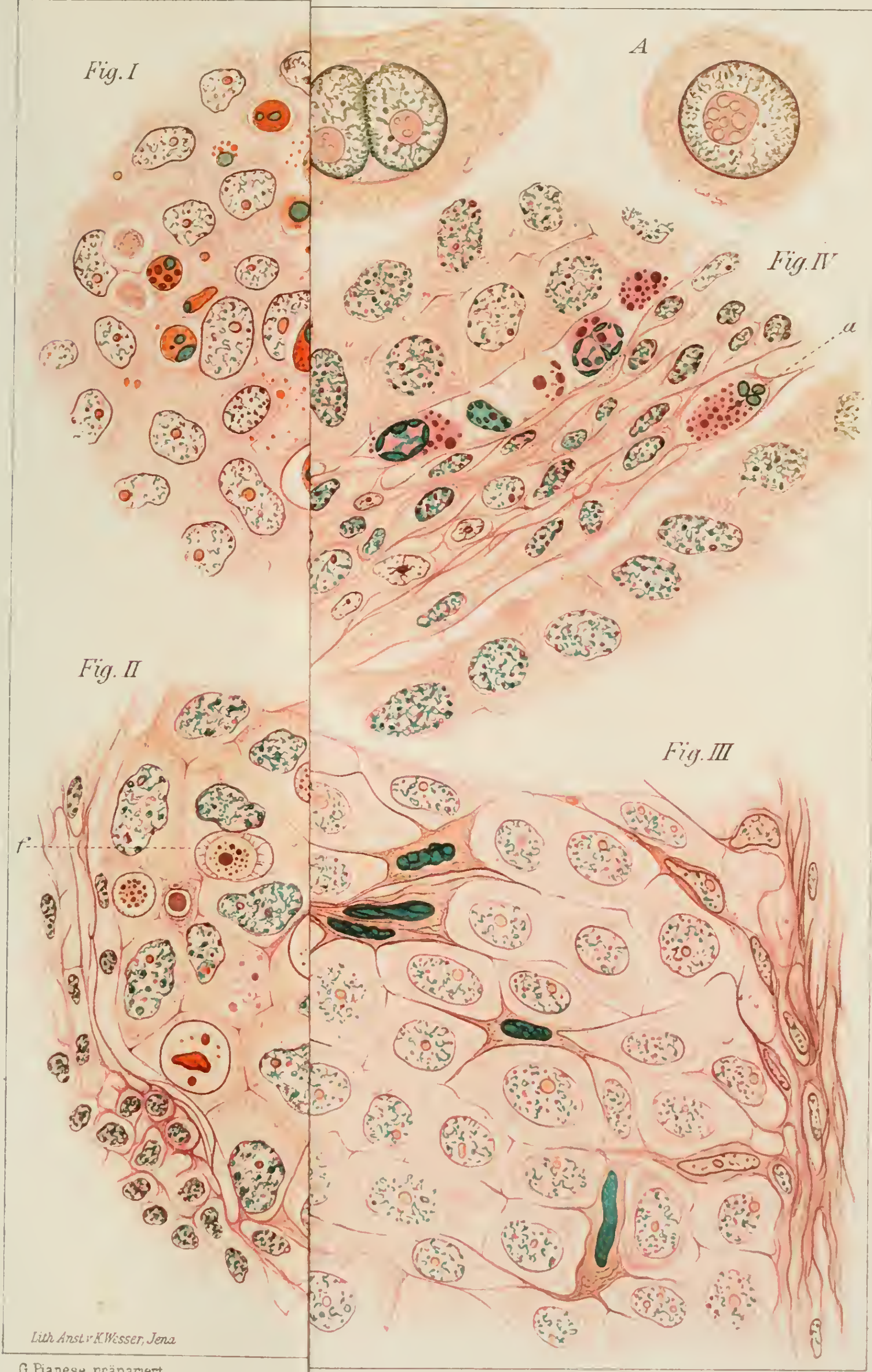


Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

G. Pianese, präpariert. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet

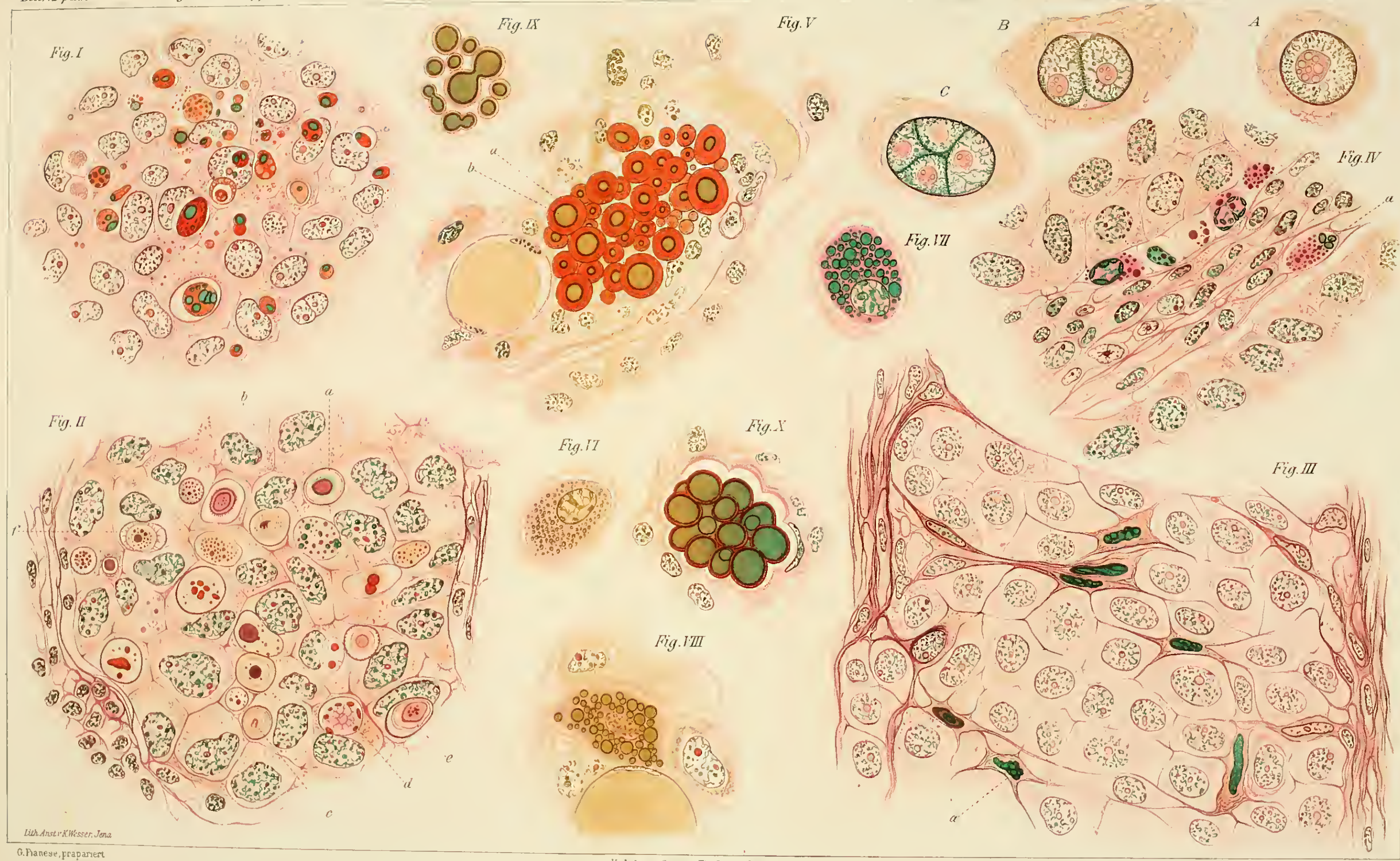


G. Pianese, präpariert
Verlag von Gustav Fischer in Jena
Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.
S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.



G. Pianese, präpariert.

S. Onufrio nach der Natur gezeichnet

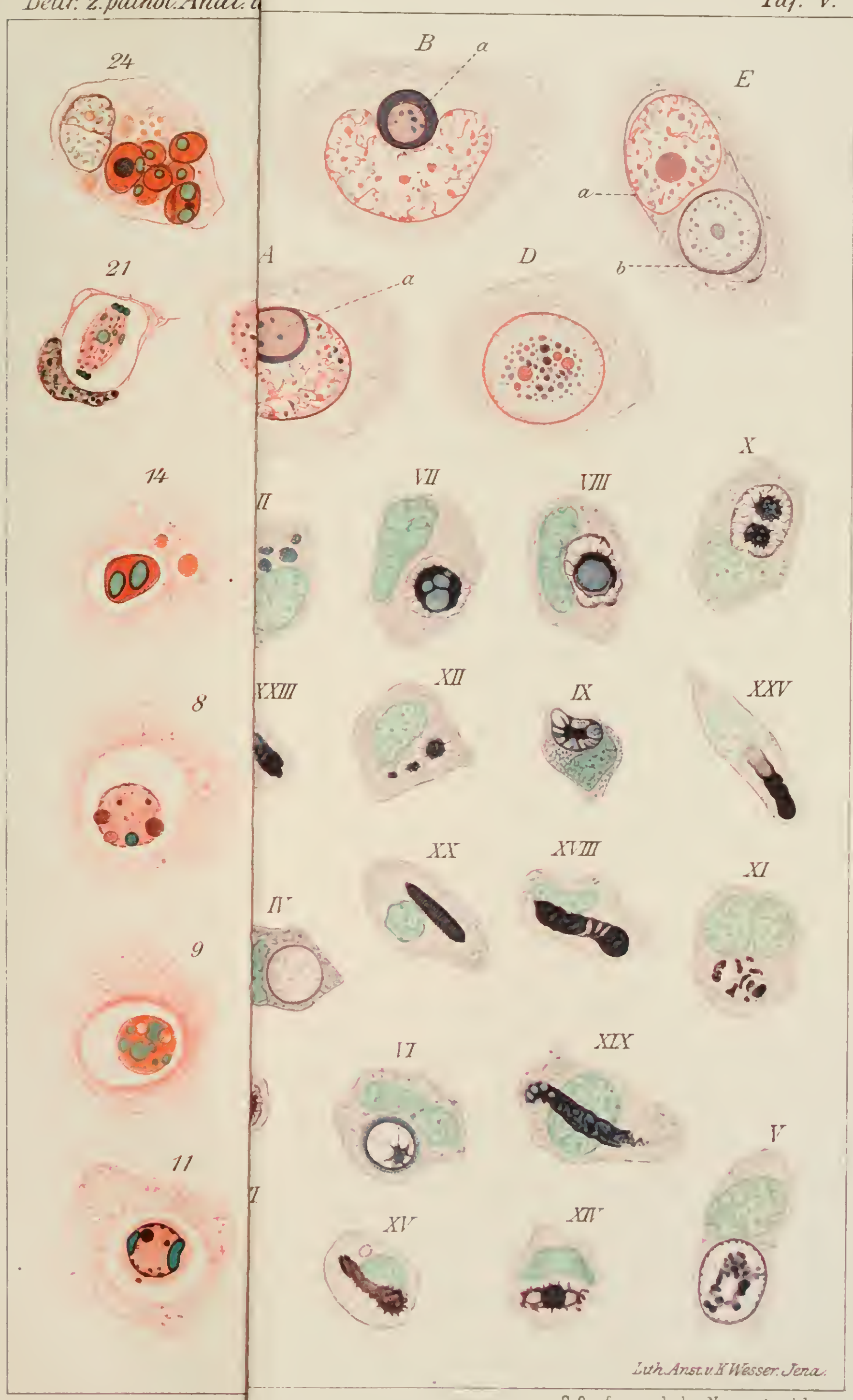


Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

G. Pianese, präpariert

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

S. Onufrio nach der Natur gezeichnet



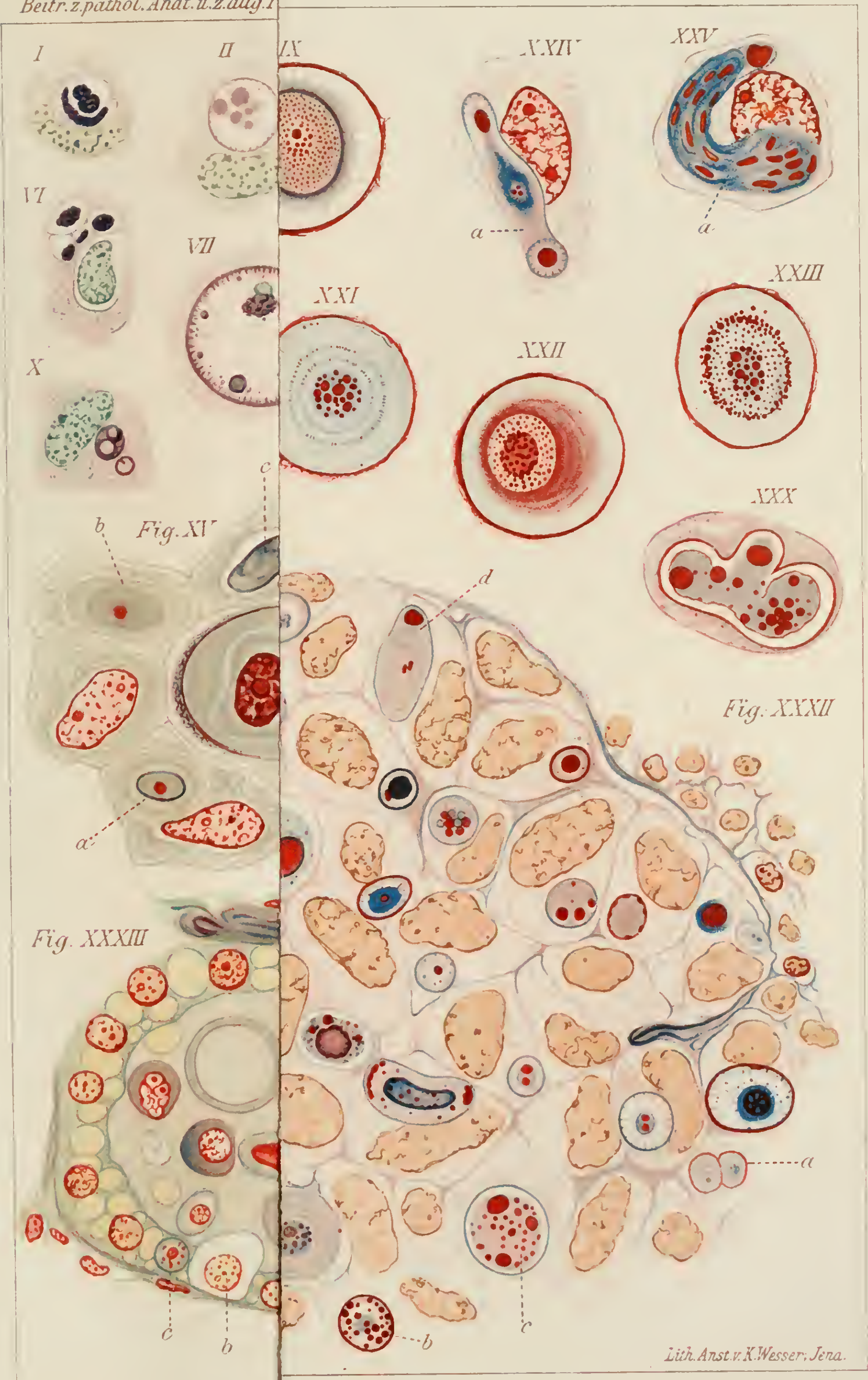
G. Pianese präparirt. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.



G. Pianese präparirt. Verlag von Gustav Fischer in Jena. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.

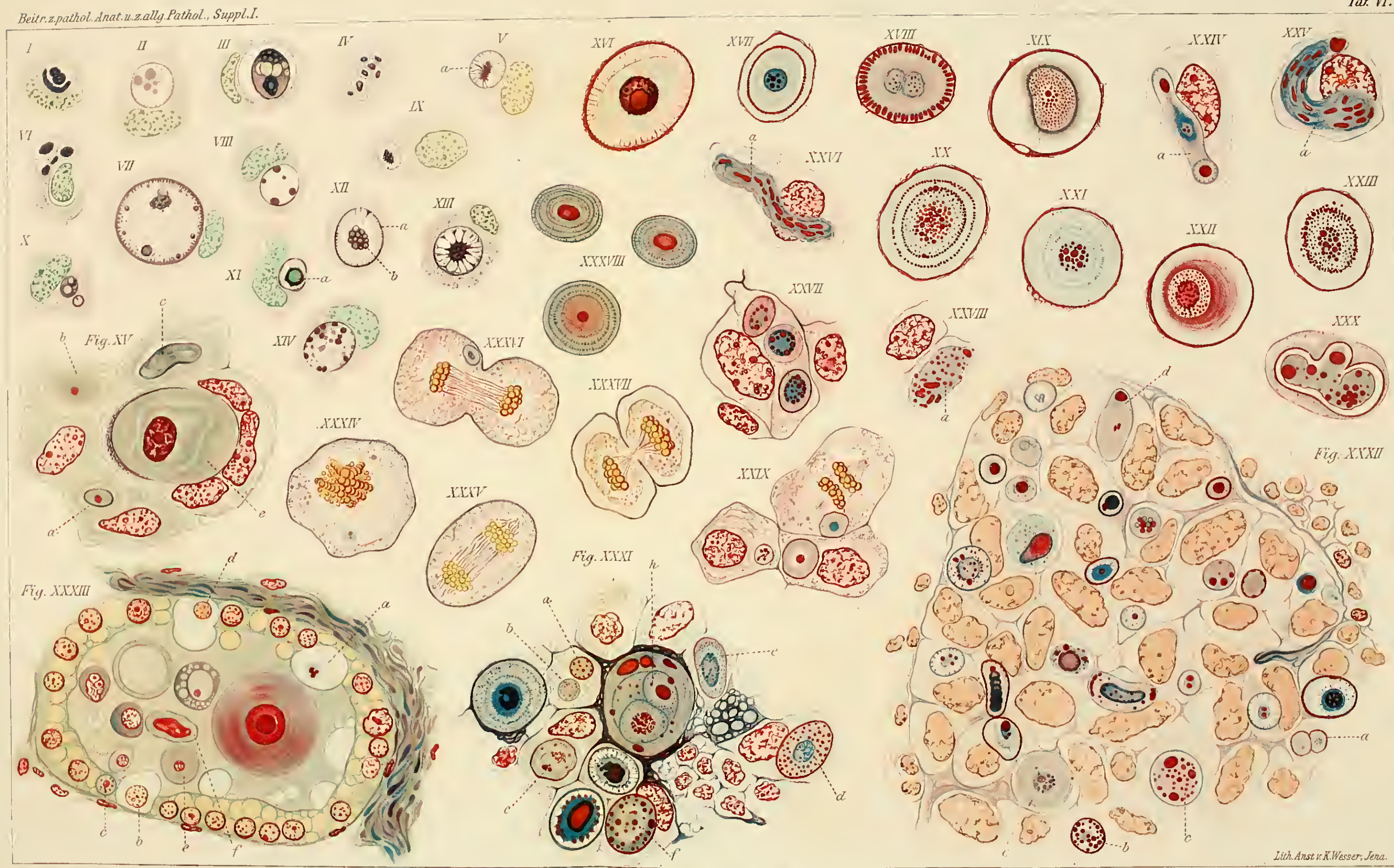
Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

Taf. VI.



G. Pianese, präpar.

S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.

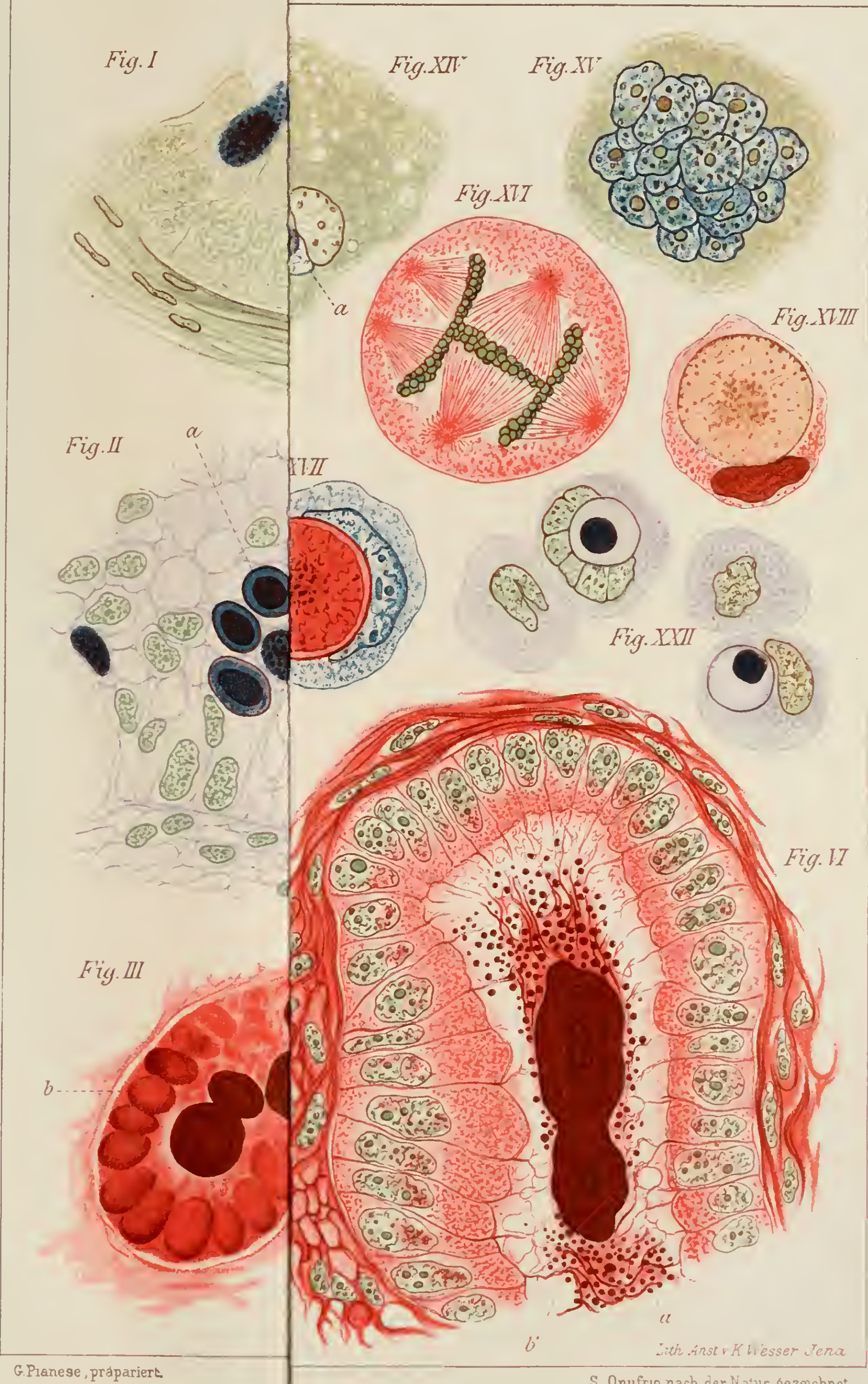


G. Pianese, präpar.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.

Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.



G. Pianese, präpariert.

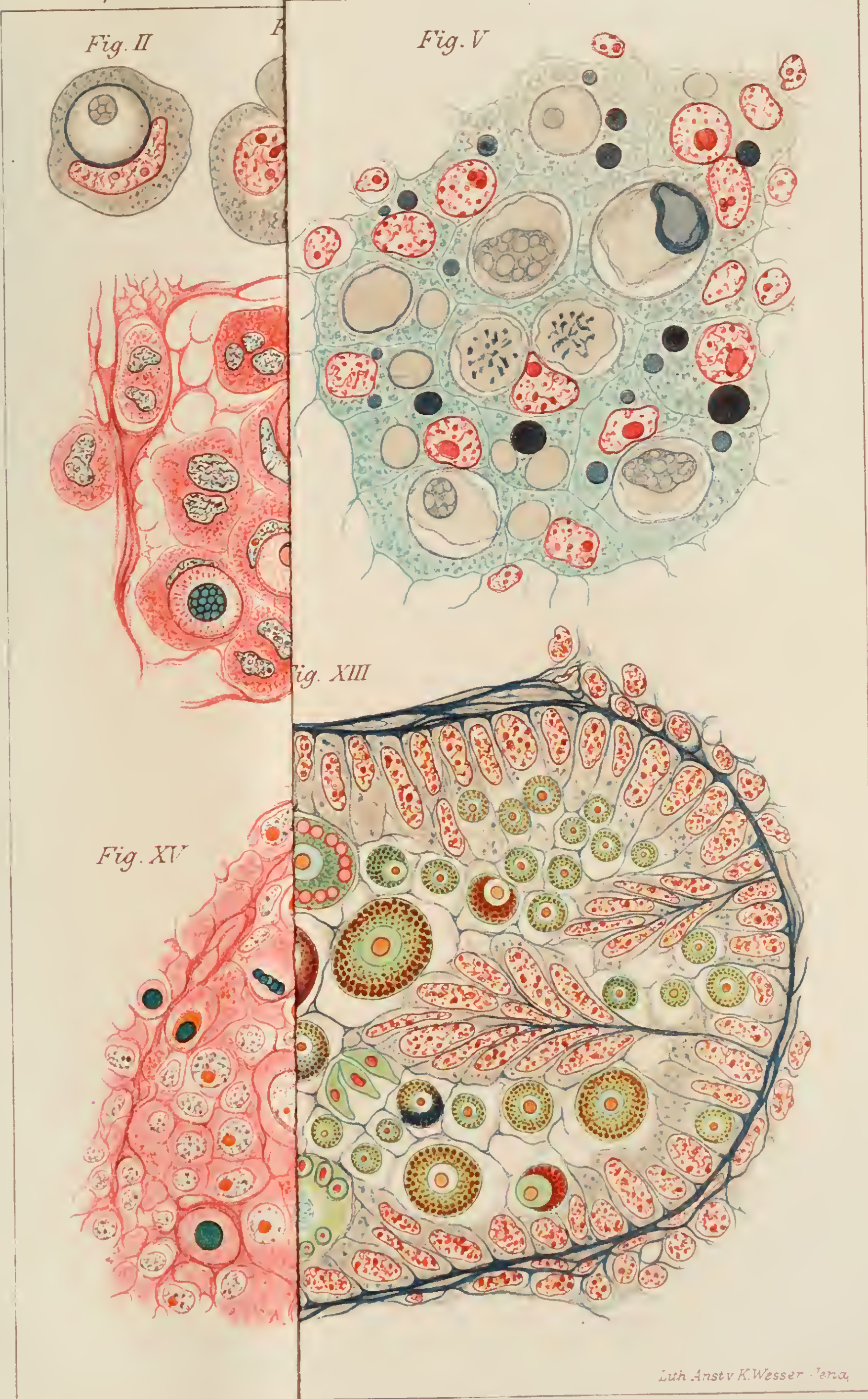
S. Onufrio nach der Natur gezeichnet



G. Pianese, präpariert.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

S. Onufrio nach der Natur gezeichnet.



G Pianese, präpar.

S Onufrio nach der Natur gezeichnet



G. Pianese, prapar. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena. S. Onufrio nach der Natur gezeichnet



